

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

INOmax 400 ppm mol/mol, inhalationsgas

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kväveoxid (NO) 400 ppm mol/mol.

En 2-liters gascylinder fylld vid ett absoluttryck på 155 bar ger 307 liter gas under ett tryck av 1 bar vid 15 °C.

En 10-liters gascylinder fylld vid ett absoluttryck på 155 bar ger 1535 liter gas under ett tryck av 1 bar vid 15 °C.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

## 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsgas

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

INOmax är, tillsammans med ventilationsstöd och andra aktiva substanser, indikerat

- för behandling av nyfödda spädbarn  $\geq 34$  veckors gestation med hypoxisk andningsinsufficiens i förening med kliniska eller ekokardiografiska tecken på pulmonell hypertension, för att förbättra syretillförseln och minska behovet av extrakorporeal membransyresättning.
- som en del av behandlingen av peri- och postoperativ pulmonell hypertension hos vuxna och nyfödda spädbarn, spädbarn och små barn, barn och ungdomar mellan 0 och 17 år i samband med hjärtkirurgi, för att selektivt minska det pulmonella arteriella trycket och förbättra högerkammarens funktion och syresättning.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN)

Ordination av kväveoxid skall ske under övervakning av läkare som har insikt i och erfarenhet av intensivvård av nyfödda. Ordination skall begränsas till sådana neonatalavdelningar som fått adekvat utbildning i användandet av ett tillförselsystem för kväveoxid. INOmax skall tillföras endast på ordination av en neonatolog.

INOmax skall användas hos ventilerade nyfödda spädbarn som förväntas kräva > 24 timmars stöd. INOmax skall användas endast efter en optimerad användning av ventilationsstöd. Detta omfattar optimering av tidalvolym/tryck och återhämtning av lungverksamheten (surfaktant, högfrequensventilation samt slutexpiratorisk övertryck).

#### Pulmonell hypertension i samband med hjärtkirurgi

Ordination av kväveoxid skall ske under övervakning av läkare som har erfarenhet av anestesi vid hjärt-/thoraxkirurgi samt intensivvård. Ordination skall begränsas till sådana hjärt-thoraxavdelningar som fått adekvat utbildning för att använda ett tillförselsystem för kväveoxid. INOmax får endast administreras på ordination av en anestesiläkare eller intensivvårdsläkare.

## Dosering

### Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN)

Rekommenderad maximal dos INOmax är 20 ppm och denna dos får inte överskridas. Startdosen i de pivotala kliniska prövningarna var 20 ppm. Behandlingen påbörjas så snart som möjligt, och inom 4-24 timmars behandling skall dosen minskas till 5 ppm, under förutsättning att den arteriella syresättningen är tillräcklig vid den lägre dosen. Behandling med inhalerad kväveoxid skall fortsätta vid 5 ppm tills en sådan förbättring av det nyfödda barnets syresättning skett att  $FiO_2$  (fraktion av inandad syre) är  $< 0,60$ .

Behandlingen kan pågå upp till 96 timmar eller tills dess att den underliggande syrgasdesatureringen har återhämtats och det nyfödda barnet är redo att börja avväpnas från INOmax-behandlingen. Behandlingstiden varierar, men är oftast kortare än fyra dagar. I fall där respons för inandad kväveoxid uteblir, se avsnitt 4.4.

### Avväpnning

Avväpningsförsök från INOmax skall ske efter det att ventilationsstödet har minskats väsentligt eller efter 96 timmars behandling. Vid beslut om att avbryta behandlingen med inhalerad kväveoxid skall dosen minskas till 1 ppm under 30-60 minuter. Om ingen förändring i syresättningen inträffat under administrering av INOmax vid 1 ppm skall  $FiO_2$  ökas med 10 %, INOmax sätts ut och det nyfödda barnet övervakas noga för att se om det finns några tecken på hypoxemi. Om syresättningen faller  $> 20$  %, skall behandling med INOmax återupptas vid 5 ppm och efter 12-24 timmar bör beslutet att avbryta INOmax-behandlingen på nytt omprövas. Spädbarn som inte kan avväpnas från INOmax vid 4 dagar bör genomgå noggranna diagnostiska undersökningar för att utreda andra sjukdomar.

### Pulmonell hypertension i samband med hjärtkirurgi

INOmax ska endast användas efter att konservativa ventilationsstöd har optimerats. Vid kliniska prövningar har INOmax administrerats som tillägg till annan standardbehandling i perioperativa situationer, inklusive inotropa och vasoaktiva läkemedel. Vid administrering av INOmax ska hemodynamiska värden och syresättning observeras noga.

### Nyfödda spädbarn, spädbarn och små barn, barn och ungdomar, 0-17 år

Startdosen av inhalerad kväveoxid är 10 ppm (delar per miljon) av inhalerad gas. Dosen kan ökas upp till 20 ppm om den lägre dosen inte ger tillräcklig klinisk effekt. Den lägsta effektiva dosen ska administreras varefter den ska sänkas till 5 ppm under förutsättning att det pulmonella arteriella trycket och den systemiska arteriella syresättningen hålls på en adekvat nivå vid denna lägre dos.

Kliniska data som stöder den föreslagna dosen för åldersspannet 12-17 år är begränsade.

### Vuxna

Startdosen av inhalerad kväveoxid är 20 ppm (delar per miljon) av inhalerad gas. Dosen kan ökas upp till 40 ppm om den lägre dosen inte ger tillräcklig klinisk effekt. Den lägsta effektiva dosen ska administreras varefter den ska sänkas till 5 ppm under förutsättning att det pulmonella arteriella trycket och den systemiska arteriella syresättningen hålls på en adekvat nivå vid denna lägre dos.

Effekterna av inhalerad kväveoxid är snabba. Minskat pulmonellt arteriellt tryck och förbättrad syresättning observeras inom 5-20 minuter. Vid otillräckliga kliniska effekter kan dosen börja titreras efter tidigast 10 minuter.

Om inga positiva fysiologiska effekter har observerats efter 30 minuter bör utsättning av behandlingen övervägas.

Behandlingen kan inledas när som helst under det perioperativa förloppet för att sänka det pulmonella trycket. Vid kliniska studier inleddes ofta behandlingen innan hjärt-lungmaskinen kopplades bort. Inhalerad NO har i perioperativa situationer administrerats i upp till 7 dagar, men den vanliga behandlingstiden är 24-48 timmar.

### *Avvänjning*

Avvänjningsförsök från INOmax ska påbörjas så snart de hemodynamiska värdena har stabiliserats och i samband med att avvänjning från ventilator och inotropiskt stöd påbörjas. Utsättningen av inhalerad kväveoxid ska ske stegvis. Dosen ska stegvis minskas till 1 ppm under 30 minuter med noggrann övervakning av systemiskt och centralt tryck, varefter gastillförseln stängs av. Avvänjningsförsök ska göras minst var 12:e timme om patienten är stabil på en låg dos av INOmax.

För snabb avvänjning av inhalerad kväveoxid medför en risk för att det pulmonella arteriella trycket återigen ökar med en medföljande cirkulationsinstabilitet.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt av INOmax hos prematura spädbarn < 34 veckors gestation har ännu inte fastställts. De data som i dagsläget finns tillgängliga beskrivs i avsnitt 5.1, men rekommendationer eller doseringsanvisningar kan inte ges.

### Administreringsätt

För användning i luftvägarna.

Kväveoxid administreras till patienten med ett godkänt (CE-märkt) kväveoxidtillförselsystem via mekanisk ventilation efter att kväveoxiden har späts med en blandning av syre/luft. Under uppsättningen av systemet, innan behandlingen inleds, ska man kontrollera att dess inställningar överensstämmer med gaskoncentrationen i cylindern.

Tillförselsystemet måste kunna tillföra en konstant inhalerad INOmax-koncentration oberoende av ventilatorn. Med en kontinuerligt flödande neonatal ventilator utförs detta vanligen genom att infundera en låg utströmning av INOmax in i ventilatorkretsens inspiratoriska gren. Det är möjligt att intermittent (regelbunden) ventilation av nyfödda barn har samband med förhöjningar (spikes) av koncentrationen av kväveoxid. Kväveoxidtillförselsystemet för intermittent ventilation skall vara adekvat för att undvika förhöjningar (spikes) av koncentrationen kväveoxid.

Den inandade INOmax-koncentrationen måste mätas kontinuerligt nära patienten, i kretsens inandningsgren. Koncentrationen av kvävedioxid (NO<sub>2</sub>)-och FiO<sub>2</sub> måste också mätas på samma ställe med kalibrerad och godkänd (CE-märkt) övervakningsutrustning. För patientens säkerhet måste lämpliga alarm ställas in för INOmax ( $\pm 2$  ppm av föreskriven dos), NO<sub>2</sub> (1 ppm) och FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ). Trycket i INOmax-gascylindern måste visas på en display så att gascylindern kan bytas i tid, utan oavsiktlig förlust av behandlingen och en reservgascylinder måste vara tillgänglig för att förse lägligt utbyte. INOmax-behandlingen måste även kunna ge utrymme för manuell ventilation såsom sug, patienttransport och återupplivning.

I händelse av systemfel eller strömavbrott skall ett reserv-batteri för kraftförsörjning och ett reserv-kväveoxidtillförselsystem finnas tillgängligt. Övervakningsenhetens kraftförsörjning skall vara oberoende av tillförselapparatens funktion.

Den övre gränsen för kväveoxidexponering (genomsnittsexponering) för personal som fastställts av arbetslagstiftningen är 25 ppm under 8 timmar (30 mg/m<sup>3</sup>) och motsvarande gräns för NO<sub>2</sub> är 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>).

### *Administreringsutbildning*

De viktigaste momenten som sjukhuspersonal behöver utbildning i är följande:

Korrekt installation och anslutning

- Kopplingar till gascylindern och ventilatorns patientslangar

## Användning

- Checklistprocedur före användning (en serie av åtgärder som behöver vidtas varje gång omedelbart innan en patient skall kopplas till systemet för att försäkra att systemet fungerar som det ska och att all NO<sub>2</sub> har avlägsnats ur systemet)
- Inställning av utrustningen på den korrekta koncentrationen av kväveoxid som skall administreras
- Inställning av höga och låga alarmgränser för NO, NO<sub>2</sub> och O<sub>2</sub> - monitoreringsapparaterna
- Användning av det manuella reserv -tillförselsystemet
- Procedurer för korrekt byte av gas cylindrar och avlägsningssystem
- Larmsignaler vid felsökning
- Kalibrering av NO, NO<sub>2</sub> och O<sub>2</sub> -monitoreringsapparaterna
- Månatliga procedurer för prestationskontroll av systemet

### *Monitorering av methemoglobinbildning (MetHb)*

Det är visat att nyfödda barn och spädbarn har förminskad MetHb-reduktasaktivitet i jämförelse med fullvuxna. Methemoglobinnivån skall mätas inom en timme efter påbörjad INOmax-behandling med ett analysinstrument som tillförlitligt kan skilja mellan fetalt hemoglobin och methemoglobin. Om den är > 2,5 % skall INOmax-dosen minskas och administrering av reducerande läkemedel såsom metylenblått övervägas. Även om det är ovanligt att methemoglobinnivån stiger signifikant, om den första nivån är låg, är det klokt att upprepa methemoglobinmätningarna varje eller varannan dag.

Hos vuxna som genomgår hjärtkirurgi ska methemoglobinnivån mätas inom en timme efter påbörjad INOmax-behandling. Om andelen methemoglobin stiger till en nivå som äventyrar adekvat syretillförsel ska INOmax-dosen sänkas och administrering av reducerande läkemedel såsom metylenblått övervägas.

### *Monitorering av bildning av kvävedioxid (NO<sub>2</sub>)*

Omedelbart inför varje patientinitiering måste systemet renas från NO<sub>2</sub> enligt en lämplig procedur. NO<sub>2</sub>-koncentrationen skall hållas så låg som möjligt och alltid < 0,5 ppm. Om NO<sub>2</sub> är > 0,5 ppm skall tillförselsystemet kontrolleras för eventuella fel, NO<sub>2</sub>-analysinstrumentet omkalibreras och INOmax och/eller FiO<sub>2</sub> reduceras, om möjligt. Om det inträffar en oväntad förändring i INOmax-koncentrationen skall man undersöka om det är fel på tillförselsystemet samt omkalibrera analysinstrumentet.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Nyfödda, som är beroende av shuntning av blodet från höger till vänster eller signifikant shuntning av blodet från vänster till höger.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Otillräckliga svar

Om det kliniska svaret bedöms vara otillräckligt 4–6 timmar efter det att INOmax behandlingen påbörjades, skall följande beaktas. För patienter som skall remitteras till ett annat sjukhus skall tillgång till kväveoxid under transporten säkerställas för att förhindra försämring av tillståndet på grund av akut utsättande av INOmax. Räddning, såsom extrakorporeal membransyresättning (ECMO) där det finns tillgängligt, skall övervägas grundat på om patientens kondition fortsätter att försämrats eller om den inte förbättras, och bestäms enligt kriterier som baserar sig på lokala förhållanden.

### Speciella patientgrupper

I kliniska provningar har ingen effekt påvisats i samband med användning av inhalerad kvävedioxid hos patienter med kongenitalt diafragmabräck.

Behandling med inhalerad kväveoxid kan förvärra hjärtinsufficiens i en situation med shuntning från vänster till höger. Detta beror på en oönskad pulmonell vasodilatation orsakad av inhalerat kväveoxid, vilket resulterar i en ytterligare ökning av en redan existerande pulmonell hyperperfusion som

potentiellt kan orsaka hjärtsvikt (forward eller backward failure). Därför rekommenderas lungartärkatetrisering eller ekokardiografisk undersökning av den centrala hemodynamiska funktionen före administrering av kväveoxid. Inhalerad kväveoxid ska användas med försiktighet till patienter med komplexa hjärtdefekter, där högt tryck i lungartären är viktigt för att cirkulationen ska upprätthållas.

Inhalerad kväveoxid ska också användas med försiktighet till patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion och förhöjda baslinjevärden på lungornas kapillära inkilningstryck (PCWP) eftersom de kan ha en ökad risk för att utveckla hjärtsvikt (t.ex. lungödem).

#### Upphörande av behandling

INOmax-dosen skall inte avbrytas abrupt, då det kan leda till ökning av trycket i arteria pulmonalis (PAP) och/eller försämring av syresättning av blodet (PaO<sub>2</sub>). Försämrad syresättning och förhöjning av PAP kan också förekomma hos nyfödda som inte svarar märkvärt på INOmax. Försiktighet skall iaktas vid avväjning från inhalerat kväveoxid. Det rekommenderas att patienter som är under behandling med inhalerat kväveoxid, men som behöver ytterligare läkarvård som kräver transport till speciella inrättningar, förses med inhalerat kväveoxid också under transporten. De läkare, som använder inhalerat kväveoxid som behandling skall se till att det finns reservtillförselsystem vid sjukbädden.

#### Bildning av methemoglobin

En stor del av kväveoxiden för inhalation absorberas systemiskt. De slutprodukter av kväveoxid som kommer in i systemcirkulationen är huvudsakligen methemoglobin och nitrat. Koncentrationerna av methemoglobin i blodet skall monitoreras (se avsnitt 4.2).

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

NO<sub>2</sub> bildas snabbt i gasblandningar som innehåller kväveoxid och O<sub>2</sub> vilket medför att kväveoxiden på detta sätt kan orsaka luftvägsinflammation och skada. Kväveoxiddosen skall minskas om koncentrationen av NO<sub>2</sub> överstiger 0,5 ppm.

#### Effekter på trombocyter

Djurmodeller har visat att kväveoxid kan interagera med hemostasen, vilket medför en ökad blödningstid. Data från vuxna människor är motstridiga och ingen ökning av blödningskomplikationer i randomiserade kontrollerade prövningar på fullgångna och nästan fullgångna nyfödda med hypoxisk andningssvikt har påvisats.

Vid administrering av INOmax under mer än 24 timmar till patienter med funktionell eller kvantitativ trombocytavvikelse, låga mängder koagulationsfaktor eller som får antikoagulantia rekommenderas regelbunden övervakning av hemostas och blödningstid.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga studier av läkemedelsinteraktioner har gjorts. En kliniskt signifikant interaktion med andra läkemedel som används i behandlingen av hypoxisk andningsinsufficiens går inte att utesluta baserat på tillgängliga data. Det är möjligt, att INOmax har en additiv effekt på risken att utveckla methemoglobinemi tillsammans med substanser som avger kväveoxid, såsom natriumnitroprussid och nitroglycerin. INOmax har kunnat administrerats säkert med tolazolin, dopamin, dobutamin, steroider, surfaktant och högfrequensventilering.

Kombinerad användning med andra vasodilatorer (t.ex. sildenafil) har inte studerats i någon större omfattning. Tillgängliga data tyder på additiva effekter på den centrala cirkulationen, pulmonellt arteriellt tryck och högerkammarfunktion. Inhalerad kväveoxid i kombination med andra vasodilatorer som verkar via cGMP- eller cAMP-systemen ska göras med försiktighet.

Det finns ökad risk för methemoglobinbildning om läkemedel med känd tendens att öka koncentrationen av methemoglobin administreras samtidigt med kväveoxid (t.ex. alkylnitrater och sulfonamider). Substanser som ökar methemoglobinnivåerna bör därför användas med försiktighet

under behandling med inhalerad kväveoxid. Prilokain kan orsaka methemoglobinemi när det administreras peroralt, parenteralt eller som lokal beredning. Försiktighet måste iaktas när INOmax ges samtidigt med läkemedel som innehåller prilokain.

I närvaro av syre oxideras kväveoxid snabbt till derivater som är toxiska för bronkialepiteliet och det alveolo-kapillära membranet. Kvävedioxid (NO<sub>2</sub>) är den substans som huvudsakligen bildas och kan orsaka luftvägsinflammation och skada. Data från djurstudier tyder också på ökad mottaglighet för luftvägsinfektioner vid exponering för låga NO<sub>2</sub>-nivåer. Under behandling med kväveoxid skall koncentrationen av NO<sub>2</sub> vara < 0,5 ppm i ett dosintervall av kväveoxid som är < 20 ppm. Om NO<sub>2</sub>-koncentrationen vid något tillfälle överstiger 1 ppm, skall kväveoxiddosen omedelbart reduceras. Se avsnitt 4.2 för information om monitorering av NO<sub>2</sub>.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med kväveoxid saknas. Den potentiella risken för människa är okänd.

Det är okänt om kväveoxid utsöndras i bröstmjölks.

INOmax ska inte användas i samband med graviditet och amning.

Inga fertilitetsstudier har utförts.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Om administreringen av inhalerad kväveoxid avbryts plötsligt kan det leda till en rekylation; minskad syresättning och ökat centralt tryck samt en efterföljande minskning av systemiskt blodtryck. Rekylationer är de vanligaste biverkningarna vid klinisk användning av INOmax. Rekylen kan uppträda båda tidigt och sent under behandlingen.

I en klinisk studie, (NINOS), var behandlingsgrupperna likartade med hänsyn till incidensen och allvarlighetsgraden av intrakraniell blödning, grad IV-blödning, periventrikulär leukomalaci, cerebral infarkt, kramper som krävde antikonvulsiv behandling, pulmonell blödning eller gastrointestinal blödning.

##### Tabellförteckning över biverkningar

De angivna biverkningarna kommer från CINGRI-studien, från granskning av offentlig vetenskapslitteratur och från undersökningar som gjorts efter marknadsintroduktionen (tabellen nedan visar de biverkningar som förekom hos minst 5 % av de patienter som fick INOmax i CINRGI-studien). Biverkningar anges i enlighet med MedDRA:s frekvenskonvention: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd effekt (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd effekt
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	-	-
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	-	-
Centrala och periera nervsystemet	-		Huvudvärk*

<b>Blodkärl</b>	Hypotoni	-	Ökat tryck i lungartären** Hypotoni**
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Atelektas	-	-
<b>Lever och gallvägar</b>	Hyperbilirubinemi		
<b>Undersökningar</b>			Förhöjt methemoglobin, Hypoxemi**

\*PMSS-data (data från säkerhetsövervakningar som gjorts efter marknadsintroduktionen), symtom som drabbat personal i samband med oavsiktlig miljöexponering

\*\*PMSS-data, effekter förknippade med akut utsättning av läkemedlet och doseringsfel associerade med tillförselsystemet. Snabba rekylreaktioner, såsom intensifierad pulmonell vasokonstriktion efter plötslig utsättning av behandling med inhalerad kväveoxid har beskrivits, vilket påskyndat kardiovaskulär kollaps.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Behandling med inhalerad kväveoxid kan orsaka ökning av methemoglobin.

### 4.9 Överdoser

Överdosis av INOmax uttrycker sig som ökade nivåer av methemoglobin och NO<sub>2</sub>. Förhöjt NO<sub>2</sub> kan orsaka akut lungskada. Ökad methemoglobinemi minskar blodcirkulationens förmåga att tillföra syre. I kliniska studier behandlades NO<sub>2</sub>-nivåer > 3 ppm eller methemoglobin-nivåer > 7 % genom att INOmax dosen minskades eller att behandlingen avbröts.

Methemoglobinemi som inte förbättras efter dosreduktion eller utsättning av behandlingen kan behandlas med intravenöst vitamin C, intravenöst metylenblått eller blodtransfusion, baserat på den kliniska situationen.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga produkter för respirationssystemet ATC-kod: R07AX01

Kväveoxid är ett ämne som produceras av många av kroppens celler. Den får den vaskulära glatta muskulaturen att slappna av genom att reagera med den haemdelen i cytosoliskt guanylatcyklas, aktivera guanylatcyklas samt öka de intracellulära nivåerna av cykliskt guanosin 3',5'-monofosfat, vilket medför vasodilatation. När kväveoxid inhaleras åstadkommer det selektiv pulmonell vasodilatation. INOmax förefaller öka det partiella trycket av arteriellt syre (PaO<sub>2</sub>) genom att utvidga pulmonella blodkärl i mer ventilerade områden i lungan, och på så vis omfördela pulmonellt blodflöde från områden med låga ventilation/perfusion (V/Q)-förhållanden mot områden med normala förhållanden.

Persisterande pulmonell hypertention hos nyfödda (PPHN) förekommer som en primär utvecklingsdefekt eller som ett sekundärt tillstånd till andra sjukdomar såsom mekoniumaspirationssyndromet (MAS), pneumoni, sepsis, hyalinmembransjuka, kongenitalt diafragmabräck (CDH) och pulmonell hypoplasi. Vid dessa tillstånd är lungkärlmotståndet (PVR) högt, vilket resulterar i hypoxemi sekundärt till höger-vänstershunting av blodet genom den öppna ductus arteriosus och foramen ovale. Hos nyfödda med PPHN förbättras INOmax syresättningen (vilket visas genom signifikanta ökning av PaO<sub>2</sub>).

Effektiviteten av INOmax har undersökts hos fullgångna och nästan fullgångna nyfödda med hypoxisk andningssvikt som resultat av flera olika etiologier.

I NINOS-prövningen randomiserades 235 nyfödda barn med hypoxisk andningssvikt till att få 100 % O<sub>2</sub> med (n = 114) eller utan (n = 121) kväveoxid, de flesta med en initial koncentration på 20 ppm med avvänjning om möjligt till lägre doser med en median exponeringsduration på 40 timmar. Syftet med denna dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade prövning var att fastställa, om inhalerad kväveoxid skulle minska förekomsten av dödsfall och/eller initiering av extrakorporeal membransyresättning (ECMO). Nyfödda med mindre än en full respons vid 20 ppm utvärderades med avseende på en respons på 80 ppm kväveoxid eller kontrollgas. Den sammanlagda incidensen av dödsfall och/eller initiering av ECMO (som en förutbestämd specificerad primär endpoint) påvisade en signifikant fördel för gruppen som behandlats med kväveoxid (46 % vs. 64 %, p = 0,006). Data tyder dessutom på att den högre dosen av kväveoxid inte på något sätt var fördelaktigare. Incidenstalet för förekomsten av de insamlade biverkningarna var liknande i båda grupperna. Uppföljningsundersökningarna vid 18-24 månaders ålder var liknande hos båda grupperna när det gällde mentala, motoriska, audiologiska och neurologiska utvärderingar.

I CINRGI-prövningen randomiserades 186 fullgångna och nästan fullgångna nyfödda med hypoxisk andningssvikt till att få antingen INOmax (n = 97) eller kvävgas (placebo; n = 89) med en initial dos på 20 ppm samt avvänjning till 5 ppm i 4 till 24 timmar med en median exponeringsduration på 44 timmar. Erhållande av ECMO var som en förutbestämd specificerad primär endpoint. Signifikant färre nyfödda i INOmax-gruppen behövde ECMO jämfört med kontrollgruppen (31 % jämfört med 57 %, p < 0,001). INOmax-gruppen hade en signifikant förbättrad syresättning, vilken mättes med PaO<sub>2</sub>, OI, och alveolar-arteriell gradient (p < 0,001 för alla parametrar). För 2 (2 %) av de 97 patienter som behandlades med INOmax, utsattes prövningsläkemedlet på grund av methemoglobinnivåer som var > 4 %. Frekvensen och antalet biverkningar var liknande hos båda studiegrupperna.

Hos patienter som genomgår hjärtkirurgi ses ofta en ökning av pulmonellt arteriellt tryck som orsakas av pulmonell vasokonstriktion. Inhalerad kväveoxid har visats att selektivt sänka det pulmonella vaskulära motståndet och minska det ökade pulmonella arteriella trycket. Detta kan öka höger kammarens ejectionsfraktion. Dessa effekter kan i sin tur leda till förbättrad blodcirkulation och syresättning av den pulmonella cirkulationen.

I INOT27-prövningen randomiserades 795 prematura nyfödda barn (gestationsålder < 29 veckor) med hypoxisk andningsinsufficiens i grupper som fick antingen INOmax (n = 395) med en dos av 5 ppm eller kväve (placebo n = 400). Behandlingen påbörjades inom de första 24 timmarna efter födseln och pågick i minst 7 dagar, upp till 21 dagar. Det primära utfallet av de kombinerade effektmåten död eller bronkopulmonell dysplasi (BPD) vid 36 veckors gestationsålder skilde sig inte signifikant åt mellan grupperna, även om korrigerad gestationsålder som kovariat (p = 0,40) eller med födelsevikt som kovariat (p = 0,41). Den totala förekomsten av intraventrikulär blödning (IVH) var 114 (28,9 %) bland de iNO-behandlade jämfört med 91 (22,9 %) bland de nyfödda i kontrollgruppen. Det totala antalet dödsfall vid vecka 36 var något högre i iNO-gruppen, 53/395 (13,4 %) jämfört med kontrollgruppen 42/397 (10,6 %). INOT25-prövningen, i vilken effekterna av iNO hos prematura hypoxiska spädbarn studerades, visade inte på någon förbättring av effektmåttet vid liv utan BPD. I denna studie observerades emellertid ingen skillnad i incidensen av IVH eller dödsfall. I BALLR1-studien som också utvärderade effekterna av iNO hos prematura nyfödda barn, men där iNO sattes in efter 7 dagar och med en dos på 20 ppm, fann man en signifikant ökning av antalet nyfödda vid liv utan BPD vid gestationsvecka 36, 121 (45 %) mot 95 (35,4 %), p < 0,028. Inga tecken på ökad förekomst av biverkningar noterades i denna studie.

Kväveoxid reagerar kemiskt med syre och bildar kvävedioxid.

Kväveoxid är en reaktiv molekyl beroende på att den har en oparad elektron. I biologisk vävnad kan kväveoxid bilda peroxyinitrit med superoxid (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), ett instabilt ämne som kan orsaka vävnadsskada genom ytterligare redoxreaktioner. Dessutom binder sig kväveoxid till metalloproteiner och kan också reagera med SH-grupper i proteinbildande nitrosylämnen. Den kliniska betydelsen av kväveoxids

kemiska reaktivitet i vävnad är okänd. Prövningar visar att kväveoxid uppvisar farmakodynamiska effekter i lungorna med intraluftvägskoncentrationer så låga som 1 ppm.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för INOmax för alla grupper av den pediatrika populationen för persisterande pulmonell hypertension och andra pulmonella hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken hos kväveoxid har studerats på vuxna. Kväveoxid absorberas i hela kroppen efter inhalation. Det mesta av den passerar genom lungans kapillärbädd, där den reagerar med hemoglobin som är syremättat till 60 % - 100 %. Vid denna nivå av syremättnad reagerar kväveoxid företrädesvis med oxyhemoglobin och producerar methemoglobin och nitrat. Vid låg syremättnad kan kväveoxid reagera med deoxyhemoglobin och övergående bilda nitrosylhemoglobin, som omvandlas till kväveoxider och methemoglobin efter exponering för syre. Inom lungorna kan kväveoxid reagera med syre och vatten och producera kvävedioxid respektive nitrit, vilket interagerar med oxyhemoglobin och producerar methemoglobin och nitrat. De slutprodukter av kväveoxid som kommer in i den systemiska cirkulationen är således huvudsakligen methemoglobin och nitrat.

Methemoglobindisposition som en funktion av tid och koncentration av kväveoxidexponering har undersökts hos nyfödda med andningssvikt. Methemoglobinkoncentrationerna ökar under de första 8 timmarna av kväveoxidexponering. De genomsnittliga methemoglobinnivåerna förblev lägre än 1 % i placebogruppen och i de grupper som fick 5 ppm och 20 ppm INOmax, men uppgick till cirka 5 % i den grupp som fick 80 ppm INOmax. Methemoglobinnivåer > 7 % uppnåddes bara av patienter som fick 80 ppm, där de omfattade 35 % av gruppen. Genomsnittstiden för att nå maximalt methemoglobin var  $10 \pm 9$  (SD) timmar (median 8 timmar) hos dessa 13 patienter; men en patient nådde över 7 % först efter 40 timmar.

Nitrat har identifierats som den mest förekommande kväveoxidmetaboliten i urinen, och svarar för > 70 % av den inhalede kväveoxiddosen. Nitrat utsöndras från plasma via njurarna med en hastighet som närmar sig den glomerulära filtrationshastigheten.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Effekter i prekliniska studier observerades under exponeringar som ansågs tillräckligt mycket större än den maximala exponeringen hos människa, vilket tyder på liten relevans för klinisk användning.

Akut toxicitet är relaterad till anoxi på grund av förhöjda halter av methemoglobin.

Kväveoxid är gentoxisk i vissa testsystem. En låg incidens av uterint adenokarcinom hos råttor efter två års daglig exponering för den rekommenderade dosen till människa bedömdes som eventuellt behandlingsrelaterad.

Inga studier av reproduktionstoxicitet har genomförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kväve

### **6.2 Inkompatibiliteter**

I närvaro av syre bildar NO snabbt NO<sub>2</sub> (se avsnitt 4.5).

### 6.3 Hållbarhet

2 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Alla bestämmelser som gäller hantering av tryckkärl måste följas.

Gascylindrarna förvaras inomhus i välventilerade utrymmen eller utomhus i ventilerade skjul som är skyddade mot regn och direkt solljus.

Skydda gascylindrar mot stötar, fall, oxiderande och lättantändliga material, fukt, värmekällor samt mot antändning.

#### Förvaring på apoteksavdelningen

Gascylindrarna skall förvaras på en luftig, ren och låst plats, endast avsedd för förvaring av medicinsk gas. På denna plats, skall ett separat utrymme avdelas för förvaring av kväveoxidgascylindrar.

#### Förvaring på medicinkliniken

Gascylindern skall ställas på en plats utrustad med lämpligt material som kan hålla gascylindern i upprätt ställning.

#### Transport av gascylindrar

Gascylindrarna skall transporteras med lämpligt material för att skydda dem mot risk för stötar och fall.

Under förflyttning av patienter som behandlas med INOmax, mellan eller inom sjukhus skall gascylindrarna vara fastsatta så att de säkert kan hållas vertikalt och undvika risken för fall eller olägligt modifierad utmatning. Särskild uppmärksamhet bör även ägnas fastsättningen av tryckregulatorn för att undvika risken för olyckor.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 2-liters och en 10-liters aluminium gascylinder (identifieras med akvamarin ansats och vit kropp) fyllda under ett tryck av 155 bar, försedda med en (rest)ventil av rostfritt stål med positiv tryck, och specifik utgångskoppling.

Förpackningsstorlekar:

2-liters aluminium gascylinder

10-liters aluminium gascylinder

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

#### Anvisningar för användning/hantering av INOmax

När en INOmax-cylinder ansluts till tillförselsystemet måste det alltid kontrolleras att cylinderkoncentrationen har den koncentration för vilket systemet är konfigurerat.

För att undvika olyckor måste följande anvisningar absolut respekteras:

- kontrollera att materialet är i gott skick före användning
- gascylindrarna skall vara säkert fastsatta så att de inte kan välta
- ventilen får inte öppnas med våld
- en gascylinder vars ventil inte skyddas av lock eller hylsa får inte användas
- en specifik koppling med 30 mm-gänga avsedd för medicinskt bruk, som passar till ISO 5145 och en tryckregulator som tillåter ett tryck som är minst lika stort som 1,5 gånger gascylinderns maximala arbetstryck (155 bar) skall användas
- tryckregulatorn skall renas med kväve-kväveoxidblandningen före varje ny användning för att förhindra inhalation av NO<sub>2</sub>
- en defekt ventil skall inte repareras

- tryckregulatorn skall inte skruvas åt med tång på grund av risken för att förstöra packningen

All utrustning, inklusive kopplingar, slangar och kretsar som används vid tillförsel av kväveoxid måste vara tillverkad av material som är kompatibelt med gasen. Ur korrosionssynpunkt kan tillförselsystemet indelas i två zoner: 1) Från gascylinderventilen till luftfuktaren (torr gas) och 2) Från luftfuktaren till utgången (fuktig gas som kan innehålla NO<sub>2</sub>). Tester visar att torra kväveoxidblandningar kan användas tillsammans med de flesta material. Närvaro av kvävedioxid och fukt skapar dock en aggressiv omgivning. Bland konstruktionsmaterial av metall kan endast rostfritt stål rekommenderas. Testade polymerer som kan användas i kväveoxid-administreringssystem är polyetylen (PE) och polypropylen (PP). Butylgummi, polyamid och polyuretan skall inte användas. Polyklortrifluoretylen, hexafluorpropen-vinyliden co-polymer och polytetrafluoretylen har använts i stor omfattning med ren kväveoxid och andra frätande gaser. De ansågs så inerta att några tester inte behövdes.

Det är förbjudet att montera ett kväveoxidrörledningssystem med förvaringslagret av gascylindrar, fasta nätverk och terminalenheter.

#### Anvisningar för destruktion av gascylindrar

När gascylindern är tom ska den inte kasseras. Tomma gascylindrar hämtas av leverantören.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

INO Therapeutics AB  
SE-181 81 Lidingö  
Sverige

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 01/08/2001  
Datum för förnyat godkännande: 01/06/2006

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03/2011

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.