

 2. august 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vasokinox, medicinsk gas, komprimeret 800 ppm**

**0. D.SP.NR.**

 28562

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Vasokinox

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Nitrogenoxid 800 ppm mol/mol.

 Nitrogenoxid (NO) 0,800 ml i

 Nitrogen (N2) 999,2 ml

 En 2-liters gasbeholder fyldt ved 200 bar giver 0,4 m3 gas under et tryk på 1 bar ved 15°C.

 En 11-liters gasbeholder fyldt ved 200 bar giver 2,1 m3 gas under et tryk på 1 bar ved 15°C.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Medicinsk gas, komprimeret

Farveløs og lugtfri.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Sammen med ventilationsstøtte og andre relevante aktive stoffer, er Vasokinox indikeret som en del af behandlingen af:

* nyfødte spædbørn ≥ 34 gestationsuger med hypoxisk respirationssvigt i forbindelse med kliniske eller ekkokardiografiske holdepunkter for pulmonal hypertension, til forbedring af iltningen og reduktion af behovet for iltning via ekstrakorporal membran.
* perioperations pulmonal hypertension hos voksne og nyfødte børn, spædbørn og småbørn og teenagere, aldersgruppe fra 0 -17 år i forbindelse med hjerteoperation for at reducere det pulmonale arterielle tryk selektivt og forbedre den højre ventrikelfunktion og oxidering ved at øge det pulmonale flow.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Doseringen bestemmes ud fra patientens kliniske tilstand (alvorlighed af pulmonal arteriel hypertension) og patientens alder.

Princippet for den laveste effektive dosis skal forblive reglen for at begrænse de toksiske virkninger i forbindelse med administration af nitrogenoxid. For at undgå rebound-fænomen må behandling med Vasokinox ikke afbrydes pludseligt.

1. *Persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN)*

Ordinering af nitrogenoxid skal kontrolleres af en læge, der har erfaring i intensivbehandling af neonatale. Ordinationen skal begrænses til neonatalafsnit, der har modtaget tilstrækkelig uddannelse i anvendelsen af et nitrogenoxid-tilførselssystem.

Vasokinox bør kun indgives på ordination af en neonatal-specialist.

Vasokinox bør kun anvendes efter, at respirationsstøtten er optimeret i henhold til klinisk praksis. Dette omfatter optimering af tidalvolumen/tryk og lungetilgang (surfaktant, højfrekvent svingningsventilation og positivt sluteksspirationstryk) tilpasset patientens behov.

Den maksimale anbefalede dosis af Vasokinox er 20 ppm.

Startdosis er 20 ppm. Startende hurtigst muligt og inden for 4-24 timer efter behandling skal dosis gradvist reduceres til 5 ppm, forudsat at den arterielle iltmætning er tilstrækkelig ved denne lavere dosis. Inhalationsbehandling med nitrogenoxid skal opretholdes ved 5 ppm, indtil der ses en forbedring hos den nyfødte i oxygenmætningen, således at FiO2 (fraktion af inspireret oxygen) kan opretholdes på under 60 %.

Behandlingens varighed er variabel, men typisk mindre end 4 dage. Forsøg på afvænning fra Vasokinox skal påbegyndes så snart det synes relevant. Spædbørn, der ikke kan vænnes fra Vasokinox inden for 4 dage, skal underkastes nøje diagnostisk gennemgang for andre sygdomme.

1. *Pulmonal hypertension i forbindelse med hjerteoperation*

Ordination af nitrogenoxid skal overvåges af en læge, der har erfaring inden for kardiotorakal anæstesi og intensivbehandling. Ordineringen skal begrænses til kardio-thorax enheder, der har modtaget tilstrækkelig uddannelse i administreringen af nitrogenoxid. Vasokinox må kun gives efter ordination fra en anæstesilæge eller en speciallæge på intensiv afdeling.

 Vasokinox må kun anvendes efter at konservativ support er blevet optimeret på et hvilket som helst tidspunkt i perioperationsforløbet for at sænke det pulmonale tryk. Inhaleret NO gives normalt sammen med andre standardbehandlinger perioperativt, inklusiv inotropiske og vasoaktive lægemidler. Vasokinox skal administreres under tæt overvågning af hæmodynamisk tilstand og oxidation.

 Det anbefalede doseringsinterval er 2 til 20 ppm. Den anbefalede dosis er maximalt 20 ppm.

Hos voksne kan dosis øges op til 40 ppm, hvis den lavere dosis ikke har givet tilstrækkelig klinisk effekt. I dette tilfælde skal patientens tilstand følges mere regelmæssigt, og udsættelse for denne højere dosering skal begrænses, så vidt det er muligt.

*Spædbørn, småbørn, børn og unge i alderen fra 0-17 år*

Initialdosis af inhaleret nitrogenoxid er 10 ppm (parts per million) inhaleret gas. Dosis kan forhøjes til højst 20 ppm, hvis den lave dosis ikke har givet tilstrækkelig klinisk effekt. Den laveste effektive dosis skal indgives, og dosis skal trappes ned til 5 ppm, forudsat at det pulmonale arterielle tryk og den systemiske arterielle iltning er tilstrækkelig ved denne lavere dosis.

 Behandlingens varighed i denne situation er variabel ifølge patologien, den behandlede patienttype og genoprettelsen af den pulmonale cirkulation.

Effekterne af inhaleret nitrogenoxid er hurtig. Fald i det pulmonale arterielle tryk og forbedret iltning observeres indenfor 5-20 minutter. I tilfælde af utilstrækkelig respons kan dosis titreres efter minimum 10 minutter.

Afbrydelse af behandlingen bør overvejes, hvis gavnlige fysiologiske virkninger ikke er synlige efter 30 minutter.

Behandlingen kan påbegyndes på ethvert tidspunkt i den perioperative forløb for at reducere det pulmonale tryk. I kliniske forsøg blev behandlingen ofte iværksat inden separation fra kardiopulmonal bypass. Inhaleret NO er blevet givet i perioder op til 7 dage i peri-operative forløb, men normale behandlingstider er 24 -48 timer.

 *Pædiatrisk population*

 Sikkerheden og effekten af Vasokinox hos for tidligt fødte børn med mindre end 34 ugers svangerskab er endnu ikke blevet etableret. Der kan ikke gives nogen anbefaling angående dosering. Kliniske data for aldersintervallet 12-17 år der understøtter den angivne dosering er begrænset.

 Fravænning:

 For at undgå risiko for rebound-fænomen må behandling med Vasokinox ikke afbrydes pludseligt (se pkt. 4.4).

*Persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN)*

Når der træffes beslutning om at ophøre med inhalationsbehandling med nitrogenoxid, skal dosen reduceres med 1 ppm hver 30. minut til en time. Hvis der ikke forekommer nogen ændring i oxygenmætningen under indgivelse af Vasokinox ved 1 ppm, skal FiO2 øges med 10 %, og NO administrationen skal afsluttes. Hvis oxygenmætningen falder med mere end 20 %, skal NO behandlingen genoptages ved 5 ppm, og yderligere forsøg på seponering skal overvejes igen efter 12-24 timer.

*Pulmonal hypertension i forbindelse med hjerteoperation*

Forsøg på afvænning fra NO bør iværksættes, så snart hæmodynamikken er stabiliseret i forbindelse med afvænning fra ventilator og inotrop støtte.

Seponering af inhaleret nitrogenoxid bør ske trinvis og under tæt overvågning af det pulmonale arterielle tryk.

Følgende udfasning kan foreslås. Doseringen skal trinvist nedsættes til 1 ppm over minimum 30 minutter med samtidig overvågning af det systemiske og pulmonale arterielle tryk og iltningen hvorefter behandlingen afbrydes. Afvænning skal som et minimum forsøges hver 12. time, når patienten er stabil på en lav dosis Vasokinox. For hurtig afvænning fra behandlingen med inhaleret nitrogenoxid medfører risiko for en *re-bound*- stigning i det pulmonale arterielle tryk med efterfølgende cirkulatorisk instabilitet. Hvis udfasningen fører til, at der opstår en stigning i det pulmonale arterielle tryk, skal nitrogenoxid igen administreres ved den laveste effektive dosis. Et yderligere forsøg på udfasning igangsættes på et senere tidspunkt.

 Administration

 Til endotrakeopulmonal anvendelse.

Nitrogenoxid administreres via ventilation efter fortynding i luft/oxygen-blanding. Direkte intratrakeal administration skal undgås på grund af risikoen for lokale læsioner, der kan opstå ved kontakt med slimhinder.

 Før påbegyndelse af behandlingen, under opsætningen skal det sikres, at indstillingen af udstyret er i overensstemmelse med beholderens gaskoncentration.

 Udstyret, der anvendes til at administrere Vasokinox skal tillade inhalation af en stabil koncentration af nitrogenoxid, uafhængigt af den anvendte ventilator. Desuden skal kontakttiden mellem nitrogenoxid og oxygen i inhalationskredsen holdes på et minimum for at begrænse risikoen for giftig produktion af oxidationsbiprodukt i inhalationsgassen (se pkt. 4.4). Med ventilatorer i funktion for ”fortsat flow” (konventionel eller høj frekvenssvingning), som anbefales i neonatologi, kan Vasokinox administreres i fortsat flow på inhalationsgrenen, og under alle omstændigheder så tæt som muligt på patienten.

 Med ventilatorer i sekventiel intermittent flow skal administrationssystemet for nitrogenoxid være i stand til at styre den maksimale gaskoncentration. Synkroniseret sekventiel administration ved inhalationsfasen anbefales for at undgå spidser i nitrogenoxidkoncentrationen og boluseffekt induceret af kontinuerlig administration af gassen.

 Under visse kliniske forhold med forstyrrelser i den mekaniske ventilation er administration af Vasokinox via CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ventilation mulig. Mængden af inhaleret nitrogenoxid sigter på at opnå de samme virkninger som med mekanisk ventilation.

I tilfælde af transport af patient under behandling med nitrogenoxid til en anden behandlingsenhed, vil det være tilrådeligt at sørge for opretholdelse af en kontinuerlig administration af inhaleret nitrogenoxid under transporten.

 Uddannelse i administration

 Hospitalspersonalet skal være uddannet i brug af administrationssystemet og behandlingsovervågningen, før de bruger Vasokinox.

 Behandlingsovervågning

 Nitrogendioxid (NO2) kan hurtigt dannes i gasblandinger, der indeholder nitrogenoxid og oxygen (O2), hvilket kan forårsage en inflammatorisk reaktion og luftvejslæsioner kan forårsage betændelsesreaktion og luftvejslæsioner. Koncentrationerne af indåndet nitrogenoxid, nitrogendioxid og FiO2 skal fortsat måles i inhalationskredsløbet tæt ved patienten ved brug af passende godkendt udstyr (medicinsk udstyr med CE mærkning).

 Koncentrationen af NO2 i den inhalerede luft skal forblive så lav som muligt.

 *Overvågning af dannelsen af nitrogendioxid (NO2):*

 Umiddelbart før påbegyndelse af patientbehandlingen skal systemet renses for NO2 efter passende procedure. NO2-koncentrationen skal holdes så lav som muligt og altid <0.5 ppm. Hvis NO2 er> 0.5 ppm, skal tilførselssystemet fejlvurderes, NO2-analysatoren skal rekalibreres og Vasokinox dosis og / eller FiO2 skal om muligt reduceres. Hvis der er en uventet ændring i Vasokinox koncentrationen, skal tilførselssystemet fejlvurderes, og analysatoren skal rekalibreres.

Under behandlingen:

 For patientens sikkerheds skyld skal der indstilles advarselsgrænser: nitrogenoxid ± 2 ppm af den ordinerede dosis,

NO2:1 ppm.

Fi O2 ± 0,05

Hvis NO2 koncentrationen på noget tidspunkt overstiger 1 ppm, skal dosen af nitrogenoxid straks reduceres.

For volumetriske ventilatorer med diskontinuerligt flow kan spirometriovervågning spore en stigning i Vasokinoxflowet, hvis der observeres en forskel mellem inhaleret og udåndet volumen.

 Trykket i Vasokinox beholderen skal være visuelt for at give mulighed for hurtig udskiftning af en tom beholder, således at behandlingen ikke pludseligt bliver afbrudt. Erstatningsbeholdere skal opbevares i nærheden.

*Overvågning af formation af methæmoglobin:*
Nyfødte og spædbørn er kendt for at have mindsket methæmoglobin reduktase aktivitet sammenlignet med voksne. Methæmoglobin niveauet skal måles inden for en time efter initiering af Vasokinox behandlingen, ved hjælp af en analysator, der kan skelne mellem føtal hæmoglobin og methæmoglobin. Hvis det er > 2,5 %, skal Vasokinox dosis sættes ned og indgivelse af reducerende lægemidler såsom methylenblåt bør overvejes. Selv om det er usædvanligt for methæmoglobin stiger væsentligt, hvis den første er lavt, er det klogt at gentage målingerne af methæmoglobin hver dag eller hver anden dag.

Methæmoglobin-niveauet skal måles inden for en time fra påbegyndelse af Vasokinox behandlingen hos voksne der gennemgår hjertekirurgi. Hvis fraktionen af methæmoglobin stiger til et niveau, der potentielt kompromiser tilstrækkelig ilttilførsel, bør Vasokinox dosis sættes ned og indgivelse af reducerende lægemidler såsom methylenblåt overvejes.

 Eksponeringsgrænser for medicinsk personale:

 Amerikanske (NIOSH) og europæiske referenceinstanser, der tager sig af erhvervsmæssig sikkerhed og sundhed anbefaler følgende eksponeringsgrænser:

- NO: 25 ppm i 8 timer (30 mg/m3)

- NO2: 2 ppm (4 mg/m3)

 For at ovenstående anbefalinger kan overholdes skal der implementeres en analyse af indholdet af nitrogenoxid og nitrogendioxid i atmosfæren.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for nitrogenoxid
* Nyfødte, der er afhængige af en højre-mod-venstre shunt eller med en ”malign” venstre-højre arteriel kanal.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fravænning:

 For at undgå risikoen for øget pulmonalt arterielt tryk (PAP) og/eller inducerende reboundhypoxæmi (reduktion i PaO2) må behandling med Vasokinox ikke afbrydes pludseligt. Forringelse af iltningen og forhøjelse af PAP kan også forekomme hos patienter, der ikke reagerer på Vasokinox. Udfasning af inhaleret nitrogenoxid skal være progressiv og udføres med forsigtighed (se pkt. 4.2). Hvis patienter, der bliver behandlet med nitrogenoxid, skal overføres til et andet behandlingscenter, skal fortsat administration af nitrogenoxid sikres under hele overførslen.

 Særlige patientpopulationer

 Inhaleret nitrogenoxid skal også anvendes med forsigtighed til patienter med kompromitteret venstre ventrikelfunktion og forhøjet pulmonalt kapillærtryk (PCWP) ved baseline, da disse patienter kan have øget risiko for at udvikle hjertesvigt (f.eks. lungeødem). Behandling med indåndet nitrogenoxid kan forværre hjerteinsufficiens i en situation med venstre-til-højre shunting.

Dette skyldes uønsket, pulmonal vasodilatation forårsaget af inhaleret nitrogenoxid, hvilket resulterer i yderligere øgning af allerede eksisterende pulmonal hyperperfusion, der således potentielt kan forårsage fremadrettet eller bagudrettet svigt. Det anbefales derfor, at der før indgivelse af nitrogenoxid foretages lungearterie-kateterisation eller ekkokardiografisk undersøgelse af central hæmodynamik.

Inhaleret nitrogenoxid skal anvendes med forsigtighed i patienter med komplekse hjertefejl, hvor højt tryk i lungepulsåren er af betydning for opretholdelse af cirkulation

Der er ikke ved kliniske forsøg påvist nogen effektivitet ved anvendelse af inhaleret NO hos patienter med medfødt diafragmahernie.

Utilstrækkeligt respons i tilfælde af refraktorisk hypoxæmi ved administration af NO
Hvis det kliniske respons hos nyfødte i behandling for refraktorisk hypoxæmi vurderes at være utilstrækkelig 4-6 timer efter påbegyndelse af NO inhalation, bør alternative behandlinger overvejes afhængigt af de lokale forhold.

 Produktion af methæmoglobin:

 Efter inhalation er de terminale blandinger af nitrogenoxid fundet i systemisk cirkulation hovedsagligt methæmoglobin (MetHb) og nitrat. Derfor skal koncentrationen af methæmoglobin i blodet monitoreres hos alle patienter.

 Selvom en betydelig stigning i methæmoglobinet er usædvanlig, hvor det initiale niveau er lavt, skal dette dog testes før behandlingen, og derefter regelmæssigt under hele administrationen. Hvis niveauet for methæmoglobin overstiger 2,5 %, skal nitrogenoxiddosen reduceres. Hvis det overstiger 5 % skal administrationen stoppes. Administration af et reducerende stof, såsom methylenblåt bør overvejes.

Formation of NO2:

NO2 dannes hurtigt i gasblandinger indeholdende nitrogenoxid og O2 hvorved nitrogenoxid på den måde kan forårsage luftvejsinflammation og skader. Hvis koncentrationen af NO2 overstiger grænserne beskrevet under pkt. 4.2 skal dosis af nitrogenoxid nedsættes.

Hæmostaseovervågning:

 Regelmæssig overvågning af hæmostase og måling af blødningstiden anbefales under administrationen af Vasokinox i mere end 24 timer hos patienter med funktionelle eller kvantitative blodplade anomalier, lav koaguleringsfaktor, eller patienter som modtager antikoagulerende behandling. Dyreforsøg har vist, at inhaleret nitrogenoxid har tendens til at indvirke på hæmostatis og inducere en stigning i blødningstiden. De tilgængelige data for voksne mennesker er modstridende, og der kan ikke uddrages formelle konklusioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Ved tilstedeværelse af oxygen bliver nitrogenoxid hurtig oxideret og danner mere nitratholdige derivater, der er giftige for bronkieepithelet og den alveolo-kapillære membran. Nitrogendioxid (NO2) er den væsentligste dannede forbindelse. Oxidationshastigheden er proportionel med den initiale koncentration af nitrogenoxid og oxygen i den inhalerede luft, og varigheden af kontakten mellem NO og O2. NO2 koncentrationen forbliver under 0,5 ppm, når nitrogenoxid administreres ved inhalation ved doser, der er mindre end 20 ppm, og hvis foranstaltninger til nedsættelse af kontakttiden mellem oxygen og nitrogenoxid udføres korrekt. Hvis NO2 koncentrationen overstiger 1 ppm under behandlingen, skal dosen af nitrogenoxid og/eller FiO2 reduceres. Se pkt. 4.2 for anbefalinger angående overvågning af NO2.

 Det er muligt, at blandinger af nitrogenoxiddonor, såsom natriumnitroprussid og nitroglycerin potentielt kan være en risiko for udvikling af methæmoglobinæmi.

Nitrogenoxid er blevet indgivet sammen med dopamin, dobutamin, steroider, surfaktant og højfrekvent ventilation.

Forsøgsresultater viser, at nitrogenoxid og nitrogendioxid kan reagere kemisk med overfladeaktive stoffer og/eller overfladeproteiner uden at medføre afgørende kliniske konsekvenser.

 Risikoen for produktion af methæmoglobin øges ved administration af nitrogenoxid samtidig med methæmoglobin-genererende stoffer (f.eks. alkylerede nitrater og sulfonamider, prilokain).

 Blandinger, som har tendens til at resultere i en forøgelse af methæmoglobinniveauerne, skal anvendes med forsigtighed under behandling med inhaleret nitrogenoxid.

 Tilgængelige data foreslår additive virkninger af inhaleret nitrogenoxid og andre vasodilatorer, der reagerer med cGMP- eller cAMP-systemer (phosphodiesterase inhibitorer, prostacyclin (PGI2)…), ved pulmonær vasodilatorvirkninger og ydeevne for højre ventrikelfunktion.

 Derfor skal administration af indåndet nitrogenoxid i kombination med disse stoffer udføres med forsigtighed.

 En mulig synergi mellem blodplader anti-aggregations virkninger af nitrogenoxid og prostacyclin og dets analoge stoffer er foreslået, men er ikke blevet klinisk vist eller detekteret.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

 Der er ikke udført undersøgelser angående fertilitet.

Graviditet

 Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af nitrogenoxid til gravide kvinder.

 Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

 Vasokinox bør ikke anvendes under graviditeten.

 Amning

 Det er ukendt, om nitrogenoxid/metabolitter udskilles i human mælk. Udskillelse af Vasokinox i mælk er ikke blevet undersøgt hos dyr.

 En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

 Det skal besluttes, om amning eller behandling med Vasokinox skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

 Pludselig seponering af inhaleret nitrogenoxid kan forårsage rebound-fænomener. Rebound-fænomener er den hyppigste bivirkning i forbindelse med klinisk anvendelse af VasoKINOX. Rebound kan forekomme både tidligt og sent i behandlingen.

 Tabel over bivirkninger

 De publicerede bivirkninger er er anført efter MedDRA-konventionen: meget almindelige (≥1/10), almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100), sjældne (≥1/10.000 til <1/1,000), meget sjældne (<1/10.000), ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Organ-klasse  | Meget almindelig  | Almindelig  | Ikke almindelig  | Sjælden  | Meget sjælden  | Ikke kendt  |
| Blod og lymfesystem  | Trombo-cytopeniaa  | -  | Methæmoglobinæmia  | -  | -  | -  |
| Nervesystemet  | -  | -  | -  | -  | -  | Hovedpinec Svimmelhedc  |
| Hjerte  | -  | -  | -  | -  | -  | Bradykardiab (efter pludselig seponering af behandlingen)  |
| Vaskulære sygdomme  | -  | Hypotensionabd | -  | -  | -  | -  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | -  | Atelektasea  | -  | -  | -  | HypoxiabdDyspnøc Ubehag i brystetc Tør halsc  |

a: Identificeret i det kliniske forsøg

b: Identificeret ved erfaring efter markedsføring

c: Identificeret ved erfaring efter markedsføring, og erfaring fra sundhedspersonale i forbindelse med utilsigtet eksponering.

d: Data fra sikkerhedsovervågning efter markedsføring (PMSS), symptomer associeret med akut seponering af lægemidlet og/eller fejl i tilførselssystemet. Der er beskrevet hurtige rebound-reaktioner såsom forværret pulmonal vasokonstriktion og hypoxi, som har udløst kardiovaskulært kollaps, efter pludselig seponering af inhaleret nitrogenoxid.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

 Behandling med inhaleret nitrogenoxid kan forårsage forhøjelse i methæmoglobin.

 Indberetning af formodede bivirkninger

 Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

 Lægemiddelstyrelsen

 Axel Heides Gade 1

 DK-2300 København S

 Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

 E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

En Vasokinox overdosis forårsager stigning i niveauerne af methæmoglobin og NO2. En høj koncentration af NO2 kan fremkalde akutte pulmonære læsioner og tilfælde af pulmonært ødem er blevet rapporteret efter administration af høje koncentrationer af inhaleret nitrogenoxid.

 Fremgangsmåde i tilfælde af utilsigtet overdosis:

* symptomatisk behandling af vejrtrækningslidelser,
* i tilfælde af vedvarende methæmoglobinæmi til trods for reduktion eller afbrydelse af behandlingen, administreres en intravenøs indsprøjtning af C-vitamin eller methylenblåt, eller blodtransfusion kan der igangsættes afhængigt af patientens kliniske tilstand.

Fremgangsmåde i tilfælde af massiv inhalation på grund af opståede lækager:

* Medicinsk overvågning i mindst 24 timer
* I tilfælde af vejrtrækningslidelser, skal der gives symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

 GH

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC kode: R 07 AX 01. Øvrige respirationssystemprodukter.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

**Virkningsmekanisme**

Nitrogenoxid produceres endogent af flere celler i organismen, inklusiv dem i det vaskulære endothelium.

 Det inducerer afslapning af de glatte vaskulære muskler og resulterer derved i vasodilatation ved kombination med hæm-delen af cytosolguanylatcyclase. Dette aktiverer guanylatcyklase og øger de intracellulære koncentrationer af cyclisk guanosin 3',5'-monophosphat (GMPc). En stigning i intrablodplade GMPc kan være årsagen til blodplade aggregationsinhibition.

**Farmakodynamisk effekt**

 Indåndet nitrogenoxid udøver en selektiv aktion på det pulmonale kredsløb på grund af dets meget korte levetid. Hæmoglobinet, der cirkulerer omkring dets diffusionspunkt gennem den alveolo-kapillære membran, er årsagen til denne deaktivering.

 Vasokinox inducerer en reduktion i den pulmonære vaskulære modstand og er kun effektiv ved tilstedeværelse af eksisterende vasokonstriktion i lungens ventilerede område. Det forbedrer den arterielle oxygenering ved at gendistribuere den pulmonale blodgennemstrømning fra de ikke-ventilerede områder i lungen med en lav ventilations/perfusionsrate (V/Q) til de ventilerede områder, hvilket dermed reducerer shunteffekten. Virkningen af nitrogenoxid afhænger af alveolær rekruttering.

**Effekt og sikkerhed**

Der er ikke evidens for at administrationen af inhaleret NO med fordel kan anvendes til præmature nyfødte børn med en alder lavere end 34 gestationsuger. Dette kan skyldes de komplikationer, der er forbundet med præmaturitet.

Fordelen ved administration af inhaleret NO hos nyfødte spædbørn ≥ 34 gestationsuger med hypoxisk respirationssvigt er vist i kontrollerede randomiserede kliniske forsøg.

Nitrogenoxids effektivitet er undersøgt hos neonatale med hypoxisk respirationssvigt som følge af varierende ætiologier. Inhalationen af nitrogenoxid forbedrer iltningen og reducerer behovet for extrakorporel membranoxygenering. I tilfælde af neonatale med hypoxisk respirationssvigt.

En metaanalyse baseret på 14 randomiserede kliniske forsøg blev gennemført på fuldbårne og næsten fuldbårne spædbørn med hypoxisk respirationssvigt.

Der blev vist signifikant effekt i reduktionen af behovet for extrakorperel membran­oxygenring (ECMO) (relativ risiko 0,63, 95 % konfidensinterval (CI) 0,54, 0,75) (n=810).

Oxygeneringsparametre er blevet rapporteret fra 6 studier i metaanalysen. 30 til 60 minutter efter behandlingen, blev Oxygenringsindexet signifikant lavere i iNO-gruppen (gennemsnitsforskel -9,59, 95 % CI -12,50, -6,68) (n=698). PaO2 er signifikant højere 30 til 60 minutter efter behandlingen i iNO-gruppen (gennemsnitsforskel 45,5 mmHg, 95 % CI 34,7, 56,3) (n=699). Oxygeneringen forbedres i spædbørn der modtager iNO med omtrentligt 50 % (n=698).

Hos patienter der gennemgår hjertekirurgi observeres der ofte pulmonal hypertension og stigning i den pulmonale vaskulære modstand, oftest efter separation fra kardiopulmonal bypass. Pulmonal vasokonstriktion opstår som følge af en række omstændigheder inklusiv inflammatorisk reaktion efter operation. Stigende pulmonal vaskular modstand kan medføre svigt i højre ventrikel. Det er velkendt, at inhaleret nitrogenoxid reducerer den pulmonale vaskulære modstand og dæmper det øgede pulmonale arterielle tryk, der kan føre til en stigning i højre ventrikels ejektionsfraktion. Disse virkninger resulterer i forbedret blodcirkulation og forbedret oxygenering.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Inhaleret nitrogenoxid fordeles via en systemisk bane. Størstedelen krydser alveolo-kapillær membranen og kombineres med hæmoglobinet med en oxygenmætning på mellem 60 % og 100 % som resultat. Som en del af oxygenmætningen fastgør nitrogenoxiden sig primært til oxyhæmoglobinet, som omdannes til methæmoglobin og nitrater. Når oxygenmætningen er lav, fastgøres nitrogenoxidet til deoxyhæmoglobin og danner en midlertidig blanding, nitrosylhæmoglobin, som derefter nedbrydes til nitrogenoxider og methæmoglobin ved tilstedeværelse af oxygen. Nitrogenoxid reagerer med oxygen og vand og danner nitrogendioxid og nitritter, der reagerer med oxyhæmoglobin for at producere methæmoglobin og nitrater. Derfor er de væsentligste metabolitter af nitrogenoxid, der findes i det systemiske kredsløb, methæmoglobin og nitrater.

 Nitraterne elimineres hovedsagligt i urinen, mens methæmoglobinet metaboliseres i flere timer til hæmoglobin via endogene reduktaser. Nitraten, der udskilles i urinen, repræsenterer over 70 % af dosen af det inhalerede nitrogenoxid.

Methæmoglobin-tilbøjelighed er undersøgt som et produkt af tid og eksponerings­koncentration af nitrogenoxid hos nyfødte med respirationssvigt. Methæmoglobin­koncentrationerne stiger i løbet af de første 8 timers nitrogenoxideksponering. De gennemsnitlige methæmoglobinkoncentrationer forblev under 1 % i placebogruppen og i grupperne med 5 ppm og 20 ppm Vasokinox, men nåede ca. 5 % i gruppen med 80 ppm Vasokinox. Methæmoglobinkoncentrationer > 7 % blev kun nået hos patienter, der fik 80 ppm, hvor de udgjorde 35 % af gruppen. Den gennemsnitlige tid til at opnå maksimale koncentrationer af methæmoglobin var 10 ± 9 (SD) timer (median 8 timer) hos disse 13 patienter; men 1 patient overskred ikke 7 % før efter 40 timer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I non-kliniske sikkerhedsstudier er den væsentlige toksicitet relateret til funktionelle tegn på pulmonal toksicitet i forbindelse med methæmoglobinæmi, hvoraf sidstnævnte udgør en biomarkør for NO toksicitet.

I fravær af formelle farmakokinetiske korrelationsstudier, er det ikke muligt at estimere sikkerhedsmargen ved interspecie sammenligning

I behandlingen af nyfødte/unge rotter fra 2. dag til 29. dag efter fødsel har NO ikke vist nogen toksicitet ved 100 ppm med hensyn til post-natal udvikling, inklusiv reproduktionsevne.

Der er ikke udført yderligere undersøgelser angående toksicitet for reproduktion Et batteri af genotoksicitetstest har vist nitrogenoxids mutagene potentiale i visse *in vitro* testsystemer sandsynligvis på grund af peroxynitritter og reaktive oxygenforbindelser dannet ved oxidation af NO. Der er ikke observeret clastogene virkninger *in vivo*.

 Der er ikke udført undersøgelser angående karcinogenicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Nitrogen

**6.2 Uforligeligheder**

 Alt udstyr inklusiv koblinger slanger og rørføringer, der er anvendt til indgivelsen af nitrogenoxid skal være fremstillet af materialer, der er kompatible med gassen. Blandt materialer af metal, er det kun rustfrit stål, der kan anbefales. Afprøvet polymer, som kan anvendes i systemer for administration af nitrogenoxid omfatter polyethylen (PE) og polypropylen (PP).

Ved tilstedeværelse af oxygen danner NO hurtigt NO2, se pkt. 4.5

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Det er forbudt at konstruere et nitrogenoxidkredsløb, der indeholder en central installation med centralt opbevaret gasflasker og faste rørføringer og koblinger, ved patientens seng.

 Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

 Opbevaring på apoteksafdelingen

 Gasbeholderne skal opbevares i et rent, godt ventileret aflåst rum, forbeholdt opbevaring af gasser til medicinsk brug. Et særligt område i dette rum skal være forbeholdt opbevaring af Vasokinox gasbeholder. Gasbeholderne skal beskyttes, således at lækage og fald undgås. De skal også holdes borte fra oxiderende og/eller brændbare materialer og fugtighed.

 Opbevaring i afdeling hvor det anvendes

 Gasbeholderen skal installeres i et udstyrsområde med passende udstyr til at fastholde den i oprejst position. Gasbeholderen skal beskyttes for at undgå lækage eller fald og skal holdes borte fra varmekilder eller antænding, oxiderende og/eller brændbare materialer og fra fugtighed.

 Transport af gasbeholder

 Gasbeholderne skal transporteres ved brug af passende udstyr (vogn udstyret med kæder, barriere eller ringe) for at beskytte dem mod beskadigelse eller fald. Under transport af patienter, der modtager nitrogenoxidbehandling, internt på hospitalet eller mellem hospitaler, skal gasflaskerne være godt fastgjort for at bevare dem i oprejst position og undgå risiko for, at de falder ned. Særlig opmærksomhed skal gives til sikring af trykreducer/-regulator for at undgå risiko for beskadigelse.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Gasbeholderne har et rumfang på 2 l og 11 l og er fyldt under et tryk på 200 bar.

 Gasbeholder i aluminiumlegering har en hvidmalet krop og en marineblå skulder.

 De er udstyret med en restgasventil i rustfrit stål med en specifik udgangskobling.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

For at undgå ulykker skal følgende instruktioner strengt overholdes:

* Kontroller, at udstyret fungerer, før det anvendes.
* Afsikre gasbeholderne korrekt ved brug af kæder eller kroge på hylden for at undgå, at de falder ned.
* Åbn aldrig en ventil hurtigt. Åben den mod uret, langsomt og fuldstændigt. Drej derefter ventilen en kvart omgang med uret
* Håndter ikke en gasbeholder, hvis ventilen ikke er beskyttet af et hættedæksel og en beskyttende forsegling.
* Brug en specifik kobling af typen ISO 5145 (2004): nr. 29 specifik for NO/N2 (100 ppm< NO < 1000 ppm) W30x2 15,2- 20,8 DR.
* Brug en trykregulator til gasbeholderen der tillader et tryk der svarer til halvanden gang det maximale drifttryk (200 bar)
* Ved hver ny ibrugtagning skal trykreducer/flowmåler udrenses ved brug af nitrogenoxid/nitrogen-blandingen.
* Forsøg ikke at reparere en defekt ventil.
* Stram ikke tryk/flowmåleren ved brug af en tang, forseglingen kan i så fald blive klemt, og administrationsenheden ødelagt.
* Udled udåndingsluften udendørs (undgå områder, hvor den kan akkumuleres). Før brug skal det sikres, at rummet har et passende ventilationssystem for bortledning af gasser i tilfælde af en ulykke eller utilsigtet lækage.
* Da nitrogenoxid er farveløs og uden lugt, anbefales det at bruge et detekteringssystem i alle rum, hvor det anvendes eller opbevares.
* Udsættelsesgrænser for personale (se pkt. 4.2).

 Installation af et nitrogenoxid-rørføringssystem med forsyningsstation af gasbeholder, fast netværk og terminale enheder er forbudt.

 Instruktion for bortskaffelse af gasbeholdere:

 Når gasbeholderen er tom, må den ikke bortskaffes. Tomme gasflasker skal indsamles af leverandøren.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL

 75 Quai d’Orsay

 75341 PARIS Cedex 07

 Frankrig

 **Repræsentant**

 AIR LIQUIDE Gas AB

 Lundavägen 151

 212 24 Malmø

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 57854

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 3. april 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 2. august 2018