

# **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellinen kaasu, puristettu

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Vaikuttava aine: Typpioksidi (NO) 1 000 ppm mol/mol.

2 litran kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 295 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

10 litran kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 1 476 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

20 litran kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 2 951 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

50 litran kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 7 378 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Lääkkeellinen kaasu, puristettu.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua käytetään yhdessä ventilaattorin ja muiden hoitomenetelmien kanssa

- hoitamaan sikiöjältään vähintään 34-viikoisia vastasyntyneitä, joilla on hypoksinen hengityksen vajaatoiminta ja siihen liittyviä kliinisiä tai ekokardiografisia todisteita pulmonaalihypertensiosta.
- osana peri- ja postoperatiivisen pulmonaalihypertension hoitoa aikuisille sekä vastasyntyneille, vauvoille, lapsille ja nuorille (ikä 0–17 vuotta) sydänkirurgian yhteydessä alentamaan selektiivisesti keuhkovaltimopainetta ja parantamaan oikean kammion toimintaa ja hapetusta.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### *Vastasyntyiden pysyvä keuhkosten hypertensio (PPHN)*

Typpioksidihoidon aloitus tulee tapahtua vastasyntyneiden teholaittoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Typpioksidia tulee määätää vain sellaisissa vastasyntyneiden hoitoysiköissä, joissa henkilökunta on saanut riittävää koulutusta typpioksidin antojärjestelmien käytössä. Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua saa antaa vain vastasyntyneiden hoitoon erikoistuneen lääkärin määräyksen mukaisesti.

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellinen kaasu tulee antaa hengityskoneessa oleville vastasyntyneille, joiden odotetaan tarvitsevan teholaittoa yli 24 tuntia. Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellinen kaasu tulee antaa vasta, kun hengityksen tukihoito on optimoitu. Tähän kuuluu kertahengitystilavuuden/paineiden sekä keuhkojen toiminnan optimointi (surfaktantti, korkeataajuusventilaatio/HFV ja jaksottainen positiivinen uloshengityksen loppupaine (PEEP)).

### Sydänsyntymisen liittyvä pulmonaalihypertensio

Typpioksiidihoidon aloitus tulee tapahtua sydän- ja rintaelinkirurgian anestesiaan ja tehoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Typpioksidia tulee määräätä vain sellaisissa sydän- ja rintaelinkirurgian yksiköissä, joissa henkilökunta on saanut riittävää koulutusta typpioksidin antojärjestelmien käytössä. Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua saa antaa vain anestesiaan tai tehoitoon erikoistuneen lääkärin määräyksen mukaisesti.

### Annostus

#### Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN)

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua tulee käyttää vain, kun hengityksen tukihoito (sisältäen surfaktantin käyttö) on optimoitu. Suurin suositeltava Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun annos on 20 ppm (osaa/miljoona) ja tästä annosmääriä ei tule ylittää. Keskeisissä kliinisisissä kokeissa alkuanos oli 20 ppm. Mahdollisimman nopeasti, 4–24 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta, annos lasketaan 5 ppm:ään, mikäli hapetus tämän sallii. Typpioksiidi-inhalaatiohoitoa on pidettävä 5 ppm:ssä, kunnes vastasyntyneen hapetuksessa tapahtuu parantumista siten, että  $\text{FiO}_2$  (sisäänhengitysilman  $\text{O}_2$ -fraktio) on < 60 %.

Hoitoa jatketaan enintään 96 tuntia tai kunnes hapen desaturaatio on korjattu ja vastasyntynyt voidaan vieroittaa Pulmonox AWO 0,1 % -hoidosta. Hoidon kesto vaihtelee, mutta yleensä se on alle neljä vuorokautta. Jos vaste typpioksiidi-inhalaatiohoitoon on riittämätön, ks. kohta 4.4.

### Vieroitus

Vieroitusta Pulmonox AWO 0,1 % -hoidosta tulee yrittää, kun ventilaattorilla annettavaa hengitystukea on huomattavasti vähennetty tai 96 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta. Kun typpioksiidi-inhalaatiohoito päätetään lopettaa, 1 ppm:n annosta on annettava puolesta tunnista tuntiin. Jos hapetuksessa ei tapahdu muutosta 1 ppm:n annoksella,  $\text{FiO}_2$  on lisättävä 10 %, Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun antaminen lopetettava ja vastasyntynytä tarkkailtava huolellisesti hypoksemian oireiden varalta.

Jos hapetus huononee > 20 %, Pulmonox AWO 0,1 % -hoito on aloitettava uudelleen 5 ppm:n annoksella. Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon lopettamista harkitaan uudelleen 12–24 tunnin kuluttua. Lapset, joita ei voida vieroittaa Pulmonox AWO 0,1 % -hoidosta 4 päivän kuluessa, tulee tutkia huolellisesti muiden sairauksien varalta.

### Sydänsyntymisen liittyvä pulmonaalihypertensio

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua tulee käyttää vain, kun konservatiivinen tukihoito on optimoitu. Kliinisisissä kokeissa Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua on annettu muiden vakiokäytännön mukaisten hoito-ohjelmien lisäksi perioperativisessa ympäristössä. Näitä ovat esimerkiksi inotrooppiset ja vasoaktiiviset lääkevalmisteet. Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua käytettäessä on valvottava tarkasti hemodynamikkaa ja hapetusta.

### Vastasyntyneet, vauvat, lapset ja nuoret, ikä 0–17 vuotta:

Typpioksiidi-inhalaatiohoidon aloitusannos on 10 ppm (osaa/miljoona) inhaloitua kaasua. Annosta voidaan nostaa enintään annokseen 20 ppm, jos pienemmällä annoksella ei ole saatu riittäviä kliinisiä vaikuttuksia. Hoidossa on käytettävä pienintä tehoavaa annosta ja annos on laskettava 5 ppm:ään, mikäli keuhkovaltimopaine ja systeeminen valtimojen hapetus sen sallivat.

Kliinistä tietoa, joka tukee ehdotettua annosta 12–17-vuotiaiden ikäryhmässä, on vain vähän.

### Aikuiset

Typpioksiidi-inhalaatiohoidon aloitusannos on 20 ppm (osaa/miljoona) inhaloitua kaasua. Annosta voidaan suurentaa enintään annokseen 40 ppm, jos pienemmällä annoksella ei ole saatu riittäviä kliinisiä vaikuttuksia. Hoidossa on käytettävä pienintä tehoavaa annosta ja annosta on pienennettävä 5 ppm:ään, mikäli keuhkovaltimopaine ja systeeminen valtimojen hapetus sen sallivat.

Sisäänhengitety typpioksidi vaikuttaa nopeasti. Keuhkovaltimopaine laskee ja hapetus paranee 5–20 minuutin kuluessa. Jos annoksen vaste ei ole riittävä, annosta voidaan titrata, kun vähintään 10 minuuttia on kulunut.

Hoidon keskeyttämistä on syytä harkita, jos myönteisiä fysiologisia vaikutuksia ei ilmene 30 minuutin hoitokokeilun jälkeen.

Hoito voidaan aloittaa perioperatiivisen toiminnan missä tahansa vaiheessa valtimopaineen laskemiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa hoito aloitettiin usein ennen erottamista sydänkeuhkokoneesta. Typpioksidi-inhalaatiohoitoa on annettu enintään 7 päivän jakson ajan perioperatiivisessa ympäristössä, mutta tavalliset hoitoajat ovat 24–48 tuntia.

#### *Vieroitus*

Vieroitusta Pulmonox AWO 0,1 % -hoidosta tulee yrittää heti, kun hemodynamikka on vakiintunut ventilaattorista ja inotrooppisesta tuesta vieroitettaessa. Typpioksidi-inhalaatiohoito on lopetettava vaiheittain. Annosta on pienennettävä vähitellen 1 ppm:n annokseen 30 minuutissa tarkkailien huolellisesti systeemistä painetta ja keskuspainetta, minkä jälkeen hoito on lopetettava. Vieroitusta tulee yrittää vähintään 12 tunnin välein, kun potilaan tila on vakaa pienellä Pulmonox AWO 0,1 % -annoksella.

Lian nopea viroitus typpioksidi-inhalaatiohoidosta voi johtaa keuhkovaltimopaineen rebound-typpiseen nousuun ja siitä seuraavaan verenkierron epävakauseen.

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun turvallisuutta ja hyötyä sikiöiltään alle 34 viikon ikäisille keskosille ei ole vielä osoitettu.

#### Antotapa

Hengitysteihin.

Potilaalle annetaan happy/ilmaseoksella laimennettua typpioksidia mekaanisen ventilaattorin kautta, jossa on hyväksytty (CE-merkinnällä varustettu) typpioksidin antojärjestelmä.

Antojärjestelmän on annettava jatkuva ja tasainen Pulmonox AWO 0,1 % -inhalaatiokonsentraatio ventilaattorista huolimatta. Vastasyntyneille tarkoitettulla jatkuvan virtauksen ventilaattorilla tämä saatetaan saavuttaa infusoimalla pieni Pulmonox AWO 0,1 % -virtaus ventilaattorin sisäänhengityskanavaan. Vastasyntyneille annettuun intermittoivaan ventilaatioon saattaa liittyä korkeita typpioksidikonsentraatiohuippuja. Typpioksidin antojärjestelmän tulisi olla soveltuva intermittoivaan ventilaatioon, jotta liian korkeilta typpioksidikonsentraatiohuipulta vältyttäisiin.

Sisäänhengitety Pulmonox AWO 0,1 % -konsentraatiota on seurattava jatkuvalla mittauksella sisäänhengityskanavasta potilaan läheltä. Myös typidioksidin ( $\text{NO}_2$ ) konsentraatio ja  $\text{FiO}_2$  on mitattava samasta kohdasta kalibroidun ja hyväksytyn (CE-merkinnällä varustetun) valvontalaitteen avulla. Potilaan turvallisuuden varmistamiseksi sopivat hälytsrajat on asetettava Pulmonox AWO 0,1 % ( $\pm 2$  ppm määrätystä annoksesta),  $\text{NO}_2$  (1 ppm) ja  $\text{FiO}_2$  ( $\pm 0,05$ ) -kaasuille. Pulmonox AWO 0,1 % -kaasupullen painemittari on oltava näkyvissä ja varapulloja oltava käytettävissä, jotta kaasupullo voidaan vaihtaa hyvissä ajoin hoitovasteen vaarantumatta. Pulmonox AWO 0,1 % -hoitoa on voitava antaa myös käsiventilointina, esim. imu-, potilaskuljetus- ja elvytystilanteissa.

Järjestelmän joutuessa epäkuntoon tai sähkökatkon aikana käytössä tulee olla paristokäyttöinen virtalähde ja varalla oleva typpioksidin antojärjestelmä. Valvontalaitteen on käytettävä eri virtalähdeksi kuin antojärjestelmän.

#### *Hoitohenkilökunnan altistuminen*

Työpaikan ilman epäpuhtausten haitallisiksi tunnetut pitoisuudet (HTP-arvot) 8 tunnin aikana (keskipitoisuus) ovat typpioksidille ( $\text{NO}$ ) 2 ppm ( $2,5 \text{ mg/m}^3$ ) ja typidioksidille ( $\text{NO}_2$ ) 0,5 ppm ( $0,96 \text{ mg/m}^3$ ).

### Methemoglobiinin (MetHb) muodostumisen tarkkailu

Vastasyntyneiden ja pikkulasten elimistössä MetHb-reduktasaentsyyymiaktiivisuus on vähäisempi kuin aikuisten elimistössä. Methemoglobiinitaso on mitattava tunnin kuluessa Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon aloittamisesta sellaisella analyysilaitteella, joka luotettavasti erottaa toisistaan fetaalihemoglobiinin ja methemoglobiinin. Jos MetHb on > 2,5 %, Pulmonox AWO 0,1 % -annosta on vähennettävä ja pelkistimien, esim. metyleenisinisen, antamista on harkittava. Vaikka methemoglobiinitaso ei tavallisesti kasva merkittävästi, jos lähtötaso on matala, methemoglobiinitasot on hyvä mitata päivän, kahden välein.

Aikuisen potilaan sydänleikkauksessa methemoglobiinitaso on mitattava tunnin kuluessa Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon aloittamisesta. Jos methemoglobiinifraktio nousee tasolle, joka voi vaarantaa riittävän hapensaannin, annosta on pienennettävä ja pelkistiminä käytettävien lääkevalmisteiden, esim. metyleenisinisen, antamista voidaan harkita.

### Typidioksidin muodostumisen tarkkailu

Välittömästi ennen potilaan liittämistä järjestelmään NO<sub>2</sub> tulee poistaa järjestelmästä. NO<sub>2</sub>-konsentraatio on pidettävä mahdollisimman pienenä ja aina < 0,5 ppm. Jos NO<sub>2</sub> on > 0,5 ppm, antojärjestelmän mahdollinen virhetoiminta on tarkastettava, NO<sub>2</sub>-analysaattori on kalibroitava uudelleen ja Pulmonox AWO 0,1 % ja/tai FiO<sub>2</sub>-määriä vähennettävä mahdollisuksien mukaan. Jos Pulmonox AWO 0,1 % -konsentraatio muuttuu yllättäen, antojärjestelmän mahdollinen virhetoiminta on tarkastettava ja analysaattori kalibroitava uudelleen.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua ei saa antaa vastasyntyneille, jotka ovat riippuvaisia veren oikovirtauksesta oikeasta sydänpuoliskosta vasempaan sydänpuoliskoon tai merkittävästä oikoverenvirtauksesta vasemmasta sydänpuoliskosta oikeaan sydänpuoliskoon.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Riittämätön vaste

Jos kliininen vaste näyttää olevan riittämätön 4–6 tunnin kuluttua Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon aloittamisesta, seuraavat asiat tulee ottaa huomioon.

Jos potilaas siirretään toiseen sairaalaan, typioksidin tulee olla käytettävissä kuljetuksen aikana, jotta estetään potilaan tilan heikkeneminen äkillisen Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon keskeyttämisen seurauksena. Jos potilaan tila ei parane tai se huononee, toimenpiteitä potilaan hengissä pitämiseksi, kuten veren kehonulkosta hapetusta (ECMO, jos käytettävissä), tulee harkita paikallisten hoitosuosituksien mukaisesti.

### Erityiset potilasryhmät

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu sisäänhengitetyn typioksidin käytön tehokkuutta hoidettaessa potilaita, joilla on synnynnäinen palleatyrä.

Typioksiidi-inhalaatiohoito voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa, kun hoidetaan potilaita, joilla veri kulkee oikovirtauksena vasemmasta sydänpuoliskosta oikeaan. Tämä johtuu typioksiidi-inhalaation aiheuttamasta ei-toivotusta keuhkojen verisuonten laajenemisesta, mikä lisää potilaan pulmonaalista hyperperfuusiota entisestään. Siksi ennen typioksidin antamista on suositeltavaa tehdä keuhkovaltimon katetrisaatio tai keskushemodynamiikan ekokardiografinen tutkimus.

Typioksiidi-inhalaatiohoitoa on käytettävä varoen kompleksista sydänviasta kärsivien potilaiden hoitoon, koska keuhkovaltimon korkea paine on heille tärkeää verenkierron ylläpitämiseksi.

Typioksiidi-inhalaatiohoitoa on käytettävä varoen myös silloin, kun potilaan vasemman kammion toiminta on heikentynyt ja peruskeuhkokapillaaripaine on koholla, sillä nämä tekijät voivat lisätä sydämen vajaatoiminnan (esim. keuhkoödeema) riskiä.

### Keuhkojen veno-okklusiivinen tauti

Typpioksidin käytön yhteydessä on ilmoitettu hengenvaarallisesta keuhkoedeemasta potilailla, joilla on keuhkojen veno-okklusiivinen tauti. Siksi veno-okklusiivisen taudin mahdollisuutta on arvioitava huolellisesti, jos pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla ilmenee keuhkoedeeman merkkejä typpioksidin annon jälkeen. Jos veno-okklusiiviselle taudille saadaan vahvistus, hoito on keskeytettävä.

### Hoidon lopettaminen

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun antoa ei saa lopettaa äkillisesti, koska se voi johtaa keuhkovaltimopaineen nousuun ja/tai veren hapetuksen ( $\text{PaO}_2$ ) heikkenemiseen. Hapetuksen heikkenemistä ja keuhkovaltimopaineen kasvua voi ilmetä myös lapsille, joilla ei ole selvää vastetta Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeelliselle kaasulle.

Typpioksidi-inhalaatiosta vieroittaminen on tehtävä varoen. Potilaille, jotka saavat typpioksidi-inhalaatiohoitoa, mutta tarvitsevat lisähoitoa muualla, on suositeltavaa antaa typpioksidia myös kuljetuksen aikana. Typpioksidi-inhalaatiohoitoa antavilla lääkäreillä tulisi olla saatavilla ylimääräinen typpioksidin antamiseen tarkoitettu laite.

### Methemoglobiinin muodostuminen

Suuri osa hengitystäätyppioksidista absorboituu systeemisesti. Systeemiseen verenkiertoon pääsevät typpioksidin loppuduotteet ovat enimmäkseen methemoglobiinia ja nitraattia. Veren methemoglobiinikonsentraatioita on tarkkailtava (ks. kohta 4.2).

### $\text{NO}_2$ :n muodostuminen

$\text{NO}_2$  muodostuu nopeasti kaasuseoksissa, jotka sisältävät typpioksidia (NO) ja happea ( $\text{O}_2$ ) ja typpioksidi saattaa tällä tavoin aiheuttaa hengitystietulehdusta ja -vaarioita. Typpioksidianosta tulee pienentää, jos  $\text{NO}_2$ -konsentraatio on yli 0,5 ppm.

### Vaikutukset verihiutaleisiin

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että typpioksidilla voi olla vaikutusta hemostaasiin, minkä seurauksena veren hyytymisaika voi pidentyä. Aikuisista saadut tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, mutta satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka tehtiin täysiaikaisille ja lähes täysiaikaisille vastasyntyneille, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, verenvuotokomplikaatiot eivät lisääntyneet. Typpioksidista ei ole osoitettu olevan hyötyä keskosille (< 34 viikkoa).

Hemostaasin säännöllinen tarkkailu ja veren hyytymisajan mittaaminen on suositeltavaa Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon aikana, jos hoitoa annetaan yli 24 tunnin ajan potilaille, joilla on funktionaalista tai kvantitatiivisia verihiutalepoikkeamia, alhainen hyytymistekijä tai käynnissä oleva antikoagulanttihoito.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden hypoksisen hengityksen vajaatoiminnan hoitoon käytettyjen lääkkeiden kanssa ei voida sulkea pois käytettävissä olevien tietojen perusteella. Typpioksidia muodostavat aineet, esim. natriumnitroprussidi ja nitroglyseriini, saattavat lisätä Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun kanssa käytettyinä methemoglobinemian kehittymiskiä. Typpioksidia on annettu yhdessä tolatsoliinin, dopamiinin, dobutamiinin, steroidien, surfaktantien ja korkeataajuusventilaation kanssa. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että typpioksidi ja typpidioksiidi saattavat reagoida kemiallisesti surfaktantin ja/tai surfaktanttiproteiinien kanssa.

Yhdistelmäkäyttöä muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden (esim. sildenaafiili) kanssa ei ole tutkittu laajasti. Käytettävissä olevien tietojen mukaan yhteiskäytöllä saattaa olla lisävaikutuksia keskusverenkiertoon, keuhkovaltimopaineeseen ja oikean kammion toimintaan. On noudatettava varovaisuutta, jos typpioksidi-inhalaatiohoidon yhteydessä käytetään muita verisuonia laajentavia lääkkeitä, jotka toimivat cGMP- tai cAMP-järjestelmän kautta.

Methemoglobiinin muodostumisriski lisääntyy, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti typpioksidin kanssa lääkkeitä, jotka yleensä lisäävät methemoglobiinikonseントratioita (esim. alkyylinitraatit ja sulfonamidit). Siksi methemoglobiinitasojen lisääviä aineita on käytettävä varoen typpioksidinhalaatiohoidon aikana. Prilokaiini voi aiheuttaa methemoglobinemiaa riippumatta siitä, annetaanko se suun kautta, parenteraalisesti vai paikallisesti. Varovaisuutta on noudatettava, kun typpioksidia annetaan samanaikaisesti prilokaiinia sisältävien lääkkeiden kanssa.

Hapan vaikutuksesta typpioksidit hapettuu nopeasti muodostaen johdoksia, jotka ovat toksisia keuhkoputken epiteelille ja alveoliin ja kapillaarien väliselle kalvolle. Merkittävin muodostunut yhdiste on NO<sub>2</sub>. Typpioksidihoidon aikana NO<sub>2</sub>-konseنتratio on oltava < 0,5 ppm typpioksidiannoksen ollessa < 20 ppm. Jos NO<sub>2</sub>-konseنتratio on yli 1 ppm, typpioksidiannosta on vähennettävä välittömästi. Katso kohdasta 4.2 tietoja NO<sub>2</sub>:n valvonnasta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja typpioksidin käytöstä raskaana oleville naisille. Mahdollista riskiä ihmisielle ei tunneta.

Ei ole tiedossa, erityykö typpioksidit ihmisen rintamaitoon.

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua ei tule käyttää raskauden ja imetyksen aikana. Passiivista ihmislähetystä typpioksidille on vältettävä raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

#### **4.8 Hattavaikutukset**

Methemoglobinemian muodostumista yli suositusarvon (> 5 %) on havaittu myös käytettäessä suositeltuja konseنتratioita. Vastaanoton alempi MetHb-reduktaseentsyymiaktiivisuus saattaa suurentaa heidän methemoglobinemian kehittymisriskiään.

Typpioksidiinhalaatiohoidon äkillisen lopettamisen jälkeen on raportoitu nopeita kimo- eli rebound-vasteita, kuten keuhkojen verisuonten voimistunutta supistumista ja hypoksemiaa, jotka nopeuttavat kardiopulmonaalista kollapsia. Potilaan FiO<sub>2</sub>-konseنتratioita on lisättävä ja/tai typpioksidinhalaatiohoito on aloitettava uudelleen. Mikäli mahdollista, typpioksidiinhalaatiohoitoa on jatkettava, kunnes perustauti on parantunut.

NO<sub>2</sub> muodostuu nopeasti kaasuseoksissa, jotka sisältävät typpioksidia ja happea, ja NO<sub>2</sub> saattaa tällä tavoin aiheuttaa hengitystietulehdusta ja -vaurioita. Tiedot eläinkokeista viittaavat myös siihen, että altistuminen alhaisille NO<sub>2</sub>-tasolle lisää hengitystieinfektiointiutta.

Yhdessä klinisessä tutkimuksessa (NINOS) hoitoryhmillä oli samankaltainen intrakraniaalisen verenvuodon, IV asteen verenvuodon, periventrikulaarisen leukomalasian, aivoinfarktin, epilepsialääkehoitoa vaativien kouristusohtuosten, keuhkoverenvuodon tai gastrointestinaalisen verenvuodon riski ja vaikeusaste.

Alla olevassa taulukossa näkyvät reaktiot, joita esiintyi CINRG-tutkimuksessa vähintään 5 %:lla typpioksidia saaneista potilaista. Erit näiden hattavaikutusten esiintyvyydessä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, kun typpioksidiinhalaatiohoitoa saaneita potilaita verrattiin lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin. Hattojen ilmoitustiheys on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen (> 1/10),  
Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ ),

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),  
Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),  
Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ),  
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arvointiin).

#### Veri ja imukudos

*Hyvin yleinen:* trombosytopenia<sup>a</sup>  
*Melko harvinainen:* methemoglobinemia<sup>a</sup>

#### Sydän

*Tuntematon:* bradykardia<sup>b</sup> (hoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen)

#### Verisuonisto

*Yleinen:* alhainen verenpaine<sup>a, b, d</sup>

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

*Yleinen:* atelektasi<sup>a</sup>  
*Tuntematon:* hypokisia<sup>a,d</sup>, hengenahdistus<sup>c</sup>, epämukavat tuntemukset rinnassa<sup>c</sup>, kuiva kurku<sup>c</sup>

#### Hermosto

*Tuntematon:* Päänsärky<sup>c</sup>, huimaus<sup>c</sup>

a: Havainto peräisin klinisestä tutkimuksesta

b: Havainto peräisin myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista

c: Havainto peräisin myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista, terveydenhuoltohenkilökunnan havainto tahattoman altistumisen jälkeen

d: Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset turvallisuustutkimuksista saadut tiedot, vaikutukset liittyvät lääkkeen käytön yhtäkkiseen lopettamiseen, ja/tai annostelulaitteiston toimintahäiriöihin. Äkillisen inhaloitavan typpimonoksidiin käytön lopettamisen jälkeen on kuvattu äkillisiä kimmovasteita, kuten voimistunutta keuhkojen vasokonstriktioita ja hypoksia, jotka voivat aiheuttaa kardiovaskulaarisen kollapsin.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Typioksidi-inhalaatiohoito voi aiheuttaa methemoglobiinitason kohoamista.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu typioksidia sisältävien valmisteiden markkinoille tulon jälkeen:

- ympäristöaltistukseen liittyvä päänsärky
- lääkkeen annon äkilliseen lopettamiseen liittyvä hypotensio
- lääkkeen annon äkilliseen lopettamiseen liittyvä hypoksemia ja
- antojärjestelmään liittyvät annosvirheet.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun yliannostus näkyy methemoglobiinin ja NO<sub>2</sub>:n kohonneista arvoista.

Kohonnut NO<sub>2</sub>-pitoisuus elimistössä voi aiheuttaa akuutin keuhkovaurion.

Methemoglobinemia vähentää verenkierton hapenkuljetuskykyä. Kliinisissä tutkimuksissa > 3 ppm:n NO<sub>2</sub> tasoja tai > 7 %:n methemoglobiinitasoja hoidettiin vähentämällä typioksidiannosta tai lopettamalla hoito.

Methemoglobinemiaa, joka ei häviä hoitoannoksen vähentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen, voidaan hoitaa laskimonsisäisesti annetulla C-vitamiinilla, laskimonsisäisesti annetulla metyleenisisinellä tai verensiirrolla kliinisestä tilanteesta riippuen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi R07AX01

Typioksidia muodostuu monessa kehon osassa. Se relaksoi laskimon seinämien sileää lihaskudosta sitoutumalla sytosolin guanylattisyklaasin hemiosaan, aktivoimalla guanylattisyklaasin ja lisäämällä solujen syklisen guanosiini-3',5'-monofosfaatin pitoisuutta, mikä puolestaan johtaa verisuonien laajenemiseen. Hengittynä typioksidi laajentaa selektiivisesti keuhkojen verisuonia.

Typioksidi näyttää lisäävän valtimoveren hapen (PaO<sub>2</sub>) osapainetta laajentamalla keuhkoverisuonia keuhkon paremmin ventiloiduilla alueilla ja kohdistamalla keuhkojen verenvirtauksen poispäin matalan ventilaatio-/perfuusiosuhteenv (V/Q) alueilta niille alueille, joilla tämä suhde on normaali.

Vastasyntyiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN) ilmenee primaarisena kehityshäiriönä tai muiden tautien, esim. mekoniumaspiraatio-oireyhtymän (MAS), keuhkokuumeen, sepsiksen, hyaliinimembraanitaudin, synnynnäisen palteatyrän (CDH) ja keuhkojen hypoplasian, toissijaisena tilana. Näissä tiloissa keuhkojen verisuonten vastus on suuri, mikä johtaa toissijaiseen hypoksemiaan veren virrattessa oikeasta sydänpuliskosta vasempaan avoimen valtimotiehyen (ductus arteriosus) ja soikean aukon (foramen ovale) kautta. Typpioksidi parantaa pysyvää keuhkojen hypertensiota sairastavien vastasyntyiden veren hapettumista (mikä näkyy merkittävästä PaO<sub>2</sub>-lisäyksistä).

Typioksidin tehokkuutta on tutkittu täysiaikaisilla ja melkein täysiaikaisilla vastasyntyneillä, joilla on monista eri syistä johtuvaa hypoksista hengityksen vajaatoimintaa.

NINOS-tutkimuksessa 235 vastasyntyneelle, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, annettiin 100-prosenttista happea satunnaistetusti joko typioksidin kanssa (n = 114) tai ilman typioksidia (n = 121). Suurimmalla osalla alkukonsentraatio oli 20 ppm, josta vieroitettiin pienempiin annoksiin mahdollisuksien mukaan. Altistuksen keskimääräinen kesto oli 40 tuntia. Tämän satunnaistetun lumeläkekontrolloidun kaksoissokkoutetun tutkimuksen tarkoituksesta oli selvittää, vähentääkö typioksideinhalaatiohoito kuolemantapaauksia ja/tai kehonulkoisien membraanihapetuksen (ECMO) tarvetta. Jos vastasyntyneille ei tullut täytä vastetta 20 ppm:n annoksella, vastetta arvioitiin typioksidin tai verrokkikaasun 80 ppm:n annoksella. Kuolemantapausten ja/tai ECMO:n aloittamisen (tutkimuksen primaarinen arvointikriteeri) yhdistetty ilmaantuvuus osoitti merkitsevä etua typioksidilla hoidetulle ryhmälle (46 % vs. 64 %, p = 0,006). Tutkimustulokset osoittivat lisäksi, että suuremmasta typioksidiannoksesta ei ollut lisähyötyä. Havaittuja haittavaikutuksia esiintyi yhtä paljon kummassakin ryhmässä. Seurantatutkimukset, jotka suoritettiin 18–24 kuukauden iässä, tuottivat kummastakin ryhmästä samankaltaiset tulokset henkisen tason, motorisen toiminnan, kuulon ja neurologisen arvioinnin suhteeseen.

CINRG-tutkimuksessa 186 täysiaikaiselle tai melkein täysiaikaiselle vastasyntyneelle, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, annettiin satunnaistetusti joko typioksidia (n = 97) tai typiikaasua (plasebo; n = 89) alkuannoksen ollessa 20 ppm. Vieroitus 5 ppm:ään tehtiin 4–24 tunnissa, ja altistuksen keskimääräinen kesto oli 44 tuntia. Tutkimuksen primaarinen

arvointikriteeri oli ECMO:n tarve. Typpioksidilla hoidetun ryhmän vastasyntyneet tarvitsivat huomattavasti harvemmin kehonulkoista membraanihapetusta verrokkiryhmään verrattuna (31 % vs. 57 %,  $p < 0,001$ ). Typpioksi-ryhmän hapettuminen oli parantunut merkitsevästi  $\text{PaO}_2$ - ja OI-arvoilla sekä alveoli-arteriolgradientilla mitattuna ( $p < 0,001$  kaikille parametreille). Typpioksidilla hoidetuista 97 potilaasta kahdelta (2 %) lopetettiin hoito  $> 4\%$ :n methemoglobiinitasoista johtuen. Haittavaikutusten esiintyvyys ja lukumäärä olivat kummassakin ryhmässä samanlaisia.

Sydänleikkauksessa olevien potilaiden keuhkovaltimopaine kohoaa usein keuhkoverisuonten supistumisen vuoksi. Typpioksi-inhalaation on soitettu vähentävän selektiivisesti keuhkoverisuonten resistanssia ja alentavan kohonnutta keuhkovaltimopainetta. Tämä saattaa lisätä oikean kammion ejektiofraktiota. Nämä vaikutukset puolestaan parantavat verenkiertoa ja keuhkoverenkierron hapensaantia.

Typpioksi reagoi kemiallisesti hapen kanssa muodostaen typpidioksidia.

Typpioksidimolekyyli on reaktiivinen siinä olevan parittoman elektronin tähden. Biologisessa kudoksessa typpioksi saattaa muodostaa peroksinitriittiä ja superoksidia ( $\text{O}_2^-$ ), epästabiliilia yhdistettä, joka voi aiheuttaa kudosvaarioita uusien redox-reaktioiden kautta. Lisäksi typpioksidilla on taipumus yhtyä metalloproteiinien kanssa, ja se voi reagoida myös proteiineja muodostavien nitrosyliyhdisteiden SH-ryhmiien kanssa. Typpioksidista aiheutuvan kudoksen kemiallisen reaktiivisuuden klinistä merkitystä ei tunneta. Tutkimukset osoittavat, että typpioksidilla on pulmonaalisia farmakodynamisia vaikutuksia hengitysteiden sisällä jopa 1 ppm:n pitoisuksilla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Typpioksidin farmakokinetiikkaa aikuisten elimistössä on tutkittu. Typpioksi absorboituu systeemisesti inhalaation jälkeen. Suurin osa siitä kulkee keuhkohiuusuiston läpi yhten hemoglobiiniin, jonka happikylläisteisyys on 60–100 %. Tällä happikyllästystasolla typpioksi yhtyy pääasiassa oksihemoglobiiniin tuottaen methemoglobiinia ja nitraattia. Matalilla happikyllästystasolla typpioksi voi yhtyä deoksihemoglobiiniin tuottaen nitrosylihemoglobiinia, joka muuttuu happen vaikutuksesta typen oksideiksi ja methemoglobiiniksi.

Keuhkoissa typpioksi voi yhtyä happeen ja veteen tuottaen typpidioksidia ja nitriittiä, joiden yhteisvaikutus oksihemoglobiinin kanssa tuottaa methemoglobiinia ja nitraattia. Siten systeemiseen verenkiertoon pääsevät typpioksidin loppuotteet ovat pääasiassa methemoglobiinia ja nitraattia.

Methemoglobiinaltiutta on tutkittu ajan ja typpioksidin altistuskonsentraation funktiona vastasyntyneillä, joilla oli hengityksen vajaatoimintaa. Methemoglobiinipitoisuudet kasvavat typpioksidialtistuksen ensimmäisten 8 tunnin aikana. Keskimääräiset methemoglobiinipitoisuudet pysyvät alle 1 prosentin lumeläkeryhmässä sekä 5 ppm:n ja 20 ppm:n typpioksidiryhmässä, mutta 80 ppm:n typpioksidiryhmässä pitoisuudet olivat noin 5 %:n luokkaa. Yli 7 %:n methemoglobiinitasot saatii vain potilaille, joille annettiin 80 ppm typpioksidia, kaikkiaan näitä potilaita oli 35 % tästä ryhmästä. Methemoglobiinin huippukonsentraatiot tulivat keskimäärin  $10 \pm 9$  (keskijahonta) tunnissa (mediaani 8 tuntia) näille 13 potilaalle; mutta yksi potilas ylitti 7 % vasta 40 tunnin kuluttua. Pääasiallisissa virtsaan erittynyt typpioksidin metaboliitti oli nitraatti, joka vastasi  $> 70\%$  hengitystää typpioksidianonksesta. Nitraatti poistuu plasmasta munuaisten kautta lähes glomerulaarisesti suodatuksen nopeuksilla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöiden kerta-annostutkimukset osoittavat, että typpioksidin tappava annos on noin 300 ppm tai suurempi.

Toistuvan altistuksen tutkimukset osoittavat, että jyrsijät kestävät typpioksidialtistusta aina 250 ppm:n pitoisuksiin asti.

Kuoleman syy on anoksia, joka johtuu kohonneesta methemoglobiinipitoisuksista.

Typpioksidialtistumiseen kuolleilta eläimiltä kirjattiin yli 30 prosentin methemoglobiiniarvoja. Methemoglobinemiasta toipuminen tapahtuu nopeasti; täydellinen parantuminen ilmenee alle 24 tunnissa. Typpioksidialtistumisella ei ollut havaittavia vaikutuksia 80 ppm:n tasolla.

Koirilla tehdystä kokeista voidaan päätellä, että tappava pitoisuus on noin 640 ppm typpioksidia neljän tunnin aikana, kun taas 320 ppm:n annokset typpioksidia eivät ole tappavia.

Sisäänhengitetyn typpioksidin havaittiin suunnilleen kaksinkertaistavan verenvuotoajan kaneilla ja ihmisiillä tehdynssä piennessä tutkimuksessa.

Reproduktiotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

*Mutageenisuus:* Useissa genotoksisuustutkimuksissa havaittiin, että typpioksidilla on genotoksista vaikutusta joissakin testijärjestelmissä. Kuten kohdassa 5.1 on kuvattu, osa tästä toksisuudesta saattaa välittää peroksinitriitin kautta. Koska suurilla typpioksidikonsentraatioilla ei voida välttää NO<sub>2</sub>:n esiintymistä, ei ole selvää, johtuvatko nämä vaikutukset typpioksidista vai typpidioksidista, joka on tunnetusti genotoksinen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Typpi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Kaikkien typpioksidin annossa käytettävien välineiden, kuten liittimien, letkujen ja annostelulaitteiden, tulee olla valmistettu materiaalista, joka sopii käytettäväksi kaasun kanssa.

Korroosion kannalta antojärjestelmä voidaan jakaa kahteen alueeseen:

1. kaasupullen venttiilistä kostuttimeen (kuivaa kaasua) ja
2. kostuttimesta ulostuloon (kosteaa kaasua, joka saattaa sisältää typpidioksidia).

Testit osoittavat, että kuivia typpioksidiseoksia voidaan käyttää useimpien materiaalien kanssa.

Typpidioksi ja kosteus kuitenkin luovat reaktioherkän atmosfäärin. Metallisista materiaaleista voidaan suositella ainoastaan ruostumatonta terästä. Testattuja polymeerejä, joita voidaan käyttää typpioksidin antojärjestelmissä, ovat mm. polyeteeni (PE) ja polypropeeni (PP).

Butyylikumia, polyamidia ja polyuretaania ei saa käyttää.

Polytrifluorikloorietyleeniä, heksafluoripropeenivinylideenikopolymeeriä ja polytetrafluoriteeniä on käytetty runsaasti puhtaaseen typpioksidin ja muiden korroosiota aiheuttavien kaasujen kanssa eikä niiden testausta pidetty tarpeellisenä.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Noudata kaikkia painelaitteiden käsittelyä koskevia määräyksiä.

Säilytä kaasupullot sisätiloissa hyvin tuuletetuissa tiloissa tai ulkotiloissa hyvin tuuletetuissa rakennuksissa sateelta ja auringonvalolta suojuuttina.

Suojaa kaasupullo kolhuitulta, kaatumiselta, hapettumiselta ja helposti syttyviltä materiaaleilta, lämpö- ja sytytyslaitteilta sekä kosteudelta.

Kaasupullen liittäminen jakelupisteesseen, kiinteään verkostoon ja päteyksiköihin perustuvaan järjestelmään on kielletty.

#### Säilytys sairaala-apteekissa

Kaasupullot on säilytettävä sellaisessa tuuletetussa puhtaassa lukitussa paikassa, missä säilytetään ainoastaan lääkekaasuja. Tämän paikan sisällä tulee olla erillinen tila typpioksidipullojen säilytystä varten.

#### Säilytys osastolla

Kaasupullot on laitettava asianmukaisella kalustolla varustettuun paikkaan, jotta pullot pysyvät pystysuorassa.

#### Kaasupuljojen kuljetus

Kaasupuljoja on kuljetettava asianmukaisella kalustolla, jotta ne eivät kolhiinnu tai kaadu.

Siirrettäessä Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisellä kaasulla hoidettavia potilaita sairaaloiden välillä tai sairaalan sisällä kaasupullot tulee kiinnittää hyvin, jotta ne pysyvät pystysuorassa ja vältetään kaatumisriski tai epähuomiossa tapahtuvat tehon muutokset. Paineensäätimen kiinnitykseen tulee myös kiinnittää erityistä huomiota, jotta vältetään sen mahdolliset toimintahäiriöt.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiininen kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin paineella ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla venttiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitintä.

2 litran alumiininen kaasupullo, josta saadaan 295 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.  
10 litran alumiininen kaasupullo, josta saadaan 1 476 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.  
20 litran alumiininen kaasupullo, josta saadaan 2 951 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.  
50 litran alumiininen kaasupullo, josta saadaan 7 378 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun käyttö-/käsittelyohjeet

Tapaturmien välttämiseksi seuraavia ohjeita on ehdottomasti noudatettava:

- tuotteen moitteeton kunto on tarkastettava ennen käyttöä
- kaasupullot on kiinnitettävä hyvin, jotta vältetään niiden kaatuminen epähuomiossa
- venttiiliä ei saa avata kovakouraisesti
- sellaista kaasupulhoa, jonka venttiiliä ei ole suojattu korkilla tai kuorella, ei saa käyttää
- käytössä tulisi olla ISO 5145 -vaatimusten mukainen erikoisliitintä, jossa on sairaalakäyttöön tarkoitettu 30 mm:n kierre, sekä paineensäädin, joka sallii vähintään 1,5-kertaisesti kaasupullen maksimikäyttöpaineen (225 baaria)
- paineensäädin on puhdistettava typpi-typpioksidiseoksella ennen jokaista uutta käyttökertaa, jotta estetään NO<sub>2</sub>:n sisäanhengitys
- viallista venttiiliä ei saa korjata
- paineensäädintä ei saa kiristää pihdeillä, sillä tiiviste saattaa rusentua.

#### Käyttökoulutus

Sairaalahenkilökunnan koulutuksen tulee kattaa seuraavat tärkeimmät kohdat.

#### *Oikea asennus ja liitännät*

- liitännät kaasupulloon ja ventilaattorin potilashengitysjärjestelmään.

#### *Käyttö*

- tarkistuslista ennen käyttöä suoritettaville toimenpiteille (sarja toimenpiteitä, jotka on suoritettava ennen potilaan liittämistä järjestelmään sen varmistamiseksi, että NO<sub>2</sub> on poistettu järjestelmästä)
- oikean typpioksidipitoisuuden annostelun asettaminen
- NO-, NO<sub>2</sub>- ja O<sub>2</sub>-valvontalaitteiden ylä- ja alahälytsrajojen asettaminen
- käsikäytöisen vara-annostelujärjestelmän käyttö
- oikeat toimenpiteet kaasupullojen vaihtamiseksi ja järjestelmän puhdistamiseksi hälytyshäiriöiden vianetsintä
- NO-, NO<sub>2</sub>- ja O<sub>2</sub>-valvontalaitteiden kalibraatio
- kerran kuukaudessa suoritettavat annostelulaitteen tarkastustoimenpiteet.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Woikoski Oy  
Virransalmentie 2023  
52920 Voikoski

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

28325

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.11.2010/20.1.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.1.2025

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas, komprimerad

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Aktiv substans: Kväveoxid (NO) 1 000 ppm mol/mol.

En 2-liters gasflaska fylld till ett absoluttryck på 150 bar ger 295 liter gas med ett tryck på 1 bar vid 15 °C.

En 10-liters gasflaska fylld till ett absoluttryck på 150 bar ger 1 476 liter gas med ett tryck på 1 bar vid 15 °C.

En 20-liters gasflaska fylld till ett absoluttryck på 150 bar ger 2 951 liter gas med ett tryck på 1 bar vid 15 °C.

En 50-liters gasflaska fylld till ett absoluttryck på 150 bar ger 7 378 liter gas med ett tryck på 1 bar vid 15 °C.

För fullständig förteckning över hjälpmitten, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Medicinsk gas, komprimerad.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas används tillsammans med en ventilator och andra behandlingsmetoder för att

- behandla nyfödda med minst 34 veckors fosterålder med hypoxisk andningssvikt i kombination med kliniska eller ekokardiografiska tecken på pulmonell hypertension.
- som en del av behandling av peri- och postoperativ pulmonell hypertension hos vuxna och nyfödda, spädbarn, barn och ungdomar (i åldern 0-17 år) vid hjärtkirurgi för att selektivt sänka det pulmonella arteriella trycket och förbättra högerkammarens funktion och syresättning.

#### **4.2 Dosering och administreringssätt**

##### *Persistenterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN)*

Behandling med kväveoxid ska inledas under överinseende av specialistläkare inom neonatal intensivvård. Kväveoxid ska endast förskrivas vid sådana vårdenheter för nyfödda där personalen har fått tillräcklig utbildning i användning av system för tillförsel av kväveoxid. Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas får endast ges enligt förskrivning av specialistläkare inom neonatalvård.

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska ges till nyfödda i respirator och som förväntas behöva intensivvård i mer än 24 timmar. Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska inte ges förrän andningsstödet är optimerat. Detta omfattar optimering av tidalvolym/tryck och lungfunktion (surfactant, högfrekvent ventilation/HFV och periodiskt positivt endexspiratoriskt tryck (PEEP)).

##### *Pulmonell hypertension i samband med hjärtkirurgi*

Behandling med kväveoxid ska inledas under överinseende av specialistläkare inom anestesi och intensivvård för hjärt- och toraxkirurgi. Kväveoxid ska endast förskrivas vid sådana hjärt- och

toraxkirurgiska enheter där personalen har fått tillräcklig utbildning i användning av system för tillförsel av kväveoxid. Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas får endast ges enligt förskrivning av specialistläkare inom anestesi eller intensivvård.

### Dosering

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

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska endast användas efter optimerat andningsstöd (inklusive användning av surfaktant). Rekommenderad maximal dos av Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas är 20 ppm (delar/miljon) och denna dos ska inte överskridas. I de pivotala kliniska studierna var startdosen 20 ppm. Så snabbt som möjligt, 4-24 timmar efter behandlingsstart, minskas dosen till 5 ppm om syresättningen tillåter detta. Behandling med inhalerad kväveoxid ska fortsätta vid 5 ppm tills en sådan förbättring hos det nyfödda barnets syresättning skett att  $\text{FiO}_2$  ( $\text{O}_2$ -fraktion av inandningsluft) är < 60 %.

Behandlingen pågår i upp till 96 timmar eller tills syredesaturering har åtgärdats och det nyfödda barnet kan avväntas från behandlingen med Pulmonox AWO 0,1 %. Behandlingens längd varierar, men vanligtvis är den mindre än fyra dagar. Om svaret på behandling med inhalerad kväveoxid är otillräckligt, se avsnitt 4.4.

#### Avvänjning

Försök med avvänjning av Pulmonox AWO 0,1 % ska göras efter en signifikant minskning av andningsstöd med ventilator eller 96 timmar efter behandlingsstart. Vid beslut om att avsluta behandling med inhalerad kväveoxid ska en dos på 1 ppm ges under 0,5-1 timme. Om det inte sker någon förändring i syresättningen med 1 ppm ska  $\text{FiO}_2$  ökas med 10 %, Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas avbrytas och det nyfödda barnet övervakas noggrant med avseende på hypoxemisymtom.

Om syresättningen försämras > 20 % ska behandlingen med Pulmonox AWO 0,1 % återupptas med en dos på 5 ppm. Utsättande av Pulmonox AWO 0,1 % övervägs på nytt efter 12 till 24 timmar. Barn som inte kan avväntas från behandling med Pulmonox AWO 0,1 % inom 4 dagar ska undersökas noggrant med avseende på andra sjukdomar.

#### Pulmonell hypertension i samband med hjärtkirurgi

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska endast användas när konservativ understödjande behandling är optimerad. Vid kliniska prövningar har Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas administrerats som tillägg till annan standardbehandling i perioperativa situationer. Sådana är till exempel inotropa och vasoaktiva läkemedel. Vid användning av Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska hemodynamik och syresättning övervakas noggrant.

#### *Nyfödda, spädbarn, barn och ungdomar, 0-17 år:*

Startdosen för behandling med inhalerad kväveoxid är 10 ppm (delar/miljon) inhalerad gas. Dosen kan ökas upp till maximalt 20 ppm om den lägre dosen inte ger tillräcklig klinisk effekt. Lägsta effektiva dos ska användas i behandlingen och dosen ska sänkas till 5 ppm om det pulmonella arteriella trycket och den systemiska arteriella syresättningen tillåter det.

Det finns begränsad mängd kliniska data som stöder den föreslagna dosen i åldersgruppen 12-17 år.

#### *Vuxna*

Startdosen för behandling med inhalerad kväveoxid är 20 ppm (delar/miljon) inhalerad gas. Dosen kan ökas upp till maximalt 40 ppm om den lägre dosen inte ger tillräcklig klinisk effekt. Lägsta effektiva dos ska användas i behandlingen och dosen ska sänkas till 5 ppm om det pulmonella arteriella trycket och den systemiska arteriella syresättningen tillåter det.

Den inhalerade kväveoxiden verkar snabbt. Det pulmonella arteriella trycket sjunker och syresättningen förbättras inom 5-20 minuter. Om svaret på dosen är otillräckligt kan den titreras efter att minst 10 minuter har gått.

Utsättande av behandlingen ska övervägas om inga positiva fysiologiska effekter uppträder efter 30 minuters behandling.

Behandling kan påbörjas när som helst under det perioperativa förloppet för att sänka det arteriella trycket. I kliniska studier inleddes behandlingen ofta innan hjärt-lungmaskinen kopplades bort. Behandling med inhalerad kväveoxid har getts under en period på upp till 7 dagar i en perioperativ situation, men den vanliga behandlingstiden är 24-48 timmar.

#### *Avvänjning*

Avvänjningsförsök från behandling med Pulmonox AWO 0,1 % ska påbörjas så snart de hemodynamiska värdena har stabilisering i samband med avvänjning från ventilator och inotropiskt stöd. Utsättande av behandlingen med inhalerad kväveoxid ska ske stevvis. Dosen ska stevvis minskas till 1 ppm under 30 minuter med noggrann övervakning av systemiskt och centralt tryck, varefter behandlingen ska avslutas. Avvänjningsförsök ska göras minst var 12:e timme om patienten är stabil på en låg dos av Pulmonox AWO 0,1 %.

För snabb avvänjning av behandling med inhalerad kväveoxid medför en risk för att det pulmonella arteriella trycket återigen ökar (rebound-liknande ökning) med en medföljande cirkulationsinstabilitet.

Säkerhet och nytta av Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas hos prematura barn med en fosterålder mindre än 34 veckor har ännu inte fastställts.

#### Administreringssätt

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.

Tillförselsystemet ska ge en kontinuerlig och jämn inhalationskoncentration av Pulmonox AWO 0,1 % trots ventilatorn. Med en kontinuerligt flödande neonatal ventilator utförs detta vanligen genom att infundera en låg utströmning av Pulmonox AWO 0,1 % in i ventilatorkretsens inspiratoriska gren. Det är möjligt att intermittent ventilation av nyfödda barn har samband med höga koncentrationstoppar av kväveoxid. Kväveoxidtillförselsystemet ska vara lämpligt för intermittent ventilation för att undvika alltför höga koncentrationstoppar av kväveoxid.

Den inandade koncentrationen av Pulmonox AWO 0,1 % måste övervakas genom kontinuerlig mätning från inandningskanalen nära patienten. Koncentrationen av kvävedioxid ( $\text{NO}_2$ ) och  $\text{FiO}_2$  måste också mätas på samma ställe med kalibrerad och godkänd (CE-märkt) övervakningsutrustning. För patientens säkerhet måste lämpliga larmgränser ställas in för gaserna Pulmonox AWO 0,1 % ( $\pm 2$  ppm av föreskriven dos),  $\text{NO}_2$  (1 ppm) och  $\text{FiO}_2$  ( $\pm 0,05$ ). Pulmonox AWO 0,1 % gasflaskans tryckmätare ska vara synlig och reservflaskor ska finnas tillgängliga så att gasflaskan i god tid kan bytas ut utan att äventyra behandlingssvaret. Behandling med Pulmonox AWO 0,1 % måste även kunna ges som manuell ventilation, t.ex. vid sug, patienttransport och hjärt-lungräddning.

I händelse av systemfel eller strömbrott ska ett reservbatteri för strömkälla och ett reservsystem för tillförsel av kväveoxid finnas tillgängligt. Övervakningsutrustningen ska använda en annan strömkälla än den som används för tillförselsystemet.

#### *Exponering av sjukvårdspersonal*

Koncentrationer av orenheter i luften som befunnits skadliga på arbetsplatsen (HTP-värden) under 8 timmar (genomsnittskoncentrationen) är 2 ppm ( $2,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) för kväveoxid (NO) och 0,5 ppm ( $0,96 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) för kvävedioxid ( $\text{NO}_2$ ).

### Monitorering av bildning av methemoglobin (MetHb)

Hos nyfödda och småbarn är MetHb-reduktasaktiviteten lägre jämfört med vuxna.

Methemoglobinnivån ska mätas inom en timme efter påbörjad behandling med Pulmonox AWO 0,1 % med ett analysinstrument som tillförlitligt kan skilja mellan fetalt hemoglobin och methemoglobin.

Om MetHb är > 2,5 % ska dosen av Pulmonox AWO 0,1 % minskas och administrering av reducerande läkemedel såsom metylenblått övervägas. Även om det är ovanligt att methemoglobinnivån stiger signifikant, om startnivån är låg, är det bra att mäta methemoglobinnivåerna varje eller varannan dag.

Hos vuxna som genomgår hjärtkirurgi ska methemoglobinnivån mätas inom en timme efter påbörjad behandling med Pulmonox AWO 0,1 %. Om andelen methemoglobin stiger till en nivå som äventyrligare adekvat syretillförsel ska dosen av Pulmonox AWO 0,1 % sänkas och administrering av reducerande läkemedel såsom metylenblått övervägas.

### Monitorering av bildning av kvävedioxid

Omedelbart inför varje patientinitiering måste systemet renas från NO<sub>2</sub>. NO<sub>2</sub>-koncentrationen ska hållas så låg som möjligt och alltid < 0,5 ppm. Om NO<sub>2</sub> är > 0,5 ppm ska tillförselsystemet kontrolleras för eventuella fel, NO<sub>2</sub>-analysinstrumentet omkalibreras och Pulmonox AWO 0,1 % och/eller FiO<sub>2</sub> reduceras, om möjligt. Om koncentrationen av Pulmonox AWO 0,1 % förändras oväntat ska man undersöka om det är fel på tillförselsystemet samt omkalibrera analysinstrumentet.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpmiddel som anges i avsnitt 6.1.

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas får inte ges till nyfödda som är beroende av shuntning av blodet från höger till vänster hjärthalva eller signifikant shuntning av blodet från vänster till höger hjärthalva.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Otillräckligt svar

Om det kliniska svaret bedöms vara otillräckligt 4-6 timmar efter det att behandlingen med Pulmonox AWO 0,1 % påbörjades, ska följande beaktas.

För patienter som ska remitteras till ett annat sjukhus ska tillgång till kväveoxid under transporten säkerställas för att förhindra försämring av tillståndet på grund av akut utsättande av behandling med Pulmonox AWO 0,1 %. Räddning, såsom extrakorporeal membransyresättning (ECMO, där det finns tillgängligt) ska övervägas om patientens tillstånd inte förbättras eller om det försämrar, och bestäms enligt kriterier som baserar sig på lokala vårdrekommendationer.

### Särskilda patientgrupper

I kliniska prövningar har ingen effekt påvisats i samband med användning av inhalerad kväveoxid hos patienter med kongenitalt diafragmabråck.

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. Därför rekommenderas lungartärkatetrising eller ekokardiografisk undersökning av den centrala hemodynamiska funktionen före administrering av kväveoxid.

Behandling med inhalerad kväveoxid ska användas med försiktighet till patienter med komplexa hjärtdefekter, där högt tryck i lungartären är viktigt för att cirkulationen ska upprätthållas.

Behandling med inhalerad kväveoxid ska också användas med försiktighet till patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion och förhöjda baslinjevärdet på lungornas kapillära tryck eftersom de kan ha en ökad risk för att utveckla hjärtinsufficiens (t.ex. lungödem).

### Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Fall av livshotande lungödem har rapporterats med kväveoxid när det ges till patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Risken för veno-ocklusiv sjukdom bör därför utvärderas noggrant om tecken på lungödem uppstår efter administrering av kväveoxid till patienter med pulmonell hypertension. Om detta bekräftas ska behandlingen avbrytas.

### Utsättande av behandlingen

Tillförseln av Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas får inte avbrytas abrupt, då det kan leda till ökning av det pulmonella arteriella trycket och/eller försämring av syresättning av blodet ( $\text{PaO}_2$ ). Försämrad syresättning och förhöjning av det pulmonella arteriella trycket kan också förekomma hos barn som inte svarar märkvärt på Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas.

Försiktighet ska iakttas vid avvänjning från inhalerad kväveoxid. Det rekommenderas att patienter som är under behandling med inhalerad kväveoxid, men som behöver ytterligare vård någon annanstans förses med inhalerad kväveoxid också under transporten. De läkare som administrerar inhalerad kväveoxid ska se till att det finns extra utrustning för tillförsel av kväveoxid.

### 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 ska monitoreras (se avsnitt 4.2).

### Bildning av $\text{NO}_2$

$\text{NO}_2$  bildas snabbt i gasblandningar som innehåller kväveoxid (NO) och syre ( $\text{O}_2$ ) vilket medför att kväveoxiden på detta sätt kan orsaka luftvägsinflammation och -skada. Kväveoxiddosen ska minskas om koncentrationen av  $\text{NO}_2$  överstiger 0,5 ppm.

### Effekter på trombocyter

Djurstudier har visat att kväveoxid kan påverka hemostasen, vilket medför en förlängd koagulationstid av blodet. Studiedata från vuxna är motstridiga, men ingen ökning av blödningskomplikationer i randomiserade kontrollerade studier på fullgångna och nästan fullgångna nyfödda med hypoxisk andningssvikt har påvisats. Kväveoxid har inte visat sig vara till nytta för prematura barn (< 34 veckor).

Vid behandling med Pulmonox AWO 0,1 % under mer än 24 timmar till patienter med funktionell eller kvantitativ trombocytavvikelse, låg koagulationsfaktor eller som får antikoagulantia rekommenderas regelbunden övervakning av hemostas och mätning av blodkoagulationstiden.

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

Interaktionsstudier har inte utförts. 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 Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas har en additiv effekt på risken att utveckla methemoglobinemi tillsammans med substanser som avger kväveoxid, såsom natriumnitroprussid och nitroglycerin. Kväveoxid har administrerats med tolazolin, dopamin, dobutamin, steroider, surfaktanter och högfrekvensventilering. Studiedata tyder på att kväveoxid och kvävedioxid kan reagera kemiskt med surfaktant och/eller surfaktantproteiner.

Kombinerad användning med andra vasodilatorer (t.ex. sildenafil) har inte studerats i någon större omfattning. Tillgängliga data tyder på att samtidig användning kan ha ytterligare effekter på den centrala cirkulationen, det pulmonella arteriella trycket och högerkammarfunktionen. Försiktighet ska iakttas om andra vasodilatorer som verkar via cGMP- eller cAMP-system används vid behandling med inhalerad kväveoxid.

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 ska därför användas med försiktighet

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

Vid närväro av syre oxideras kväveoxid snabbt till derivater som är toxiska för bronkialepitiet och det alveolo-kapillära membranet. NO<sub>2</sub> är den förening som huvudsakligen bildas. Under behandling med kväveoxid ska 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 överstiger 1 ppm, ska 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 mänskliga äggsitter är okänd.

Det är okänt om kväveoxid utsöndras i bröstmjölk.

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska inte användas under graviditet och amning. Passiv exponering för kväveoxid hos mänskliga äggsitter ska undvikas under graviditet och amning.

Inga fertilitetsstudier har utförts.

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

Ej relevant.

#### **4.8 Biverkningar**

Bildning av methemoglobinemi över det rekommenderade värdet (> 5 %) har också observerats vid användning av rekommenderade koncentrationer. Den lägre MetHb-reduktasaktiviteten hos nyfödda kan öka risken för utveckling av methemoglobinemi.

Efter abrupt utsättande av behandling med inhalerad kväveoxid har snabba rekyl- dvs. reboundeffekter rapporterats, såsom ökad sammandragning av blodkärlen i lungorna och hypoxemi som påskyndar kardiopulmonell kollaps. Patientens FiO<sub>2</sub>-koncentration måste ökas och/eller behandling med inhalerad kväveoxid återupptas. Om möjligt ska behandling med inhalerad kväveoxid fortsätta tills den underliggande sjukdomen har förbättrats.

NO<sub>2</sub> bildas snabbt i gasblandningar som innehåller kväveoxid och syre vilket medför att NO<sub>2</sub> på detta sätt kan orsaka luftvägsinflammation och -skada. Data från djurförsök tyder också på att exponering för låga NO<sub>2</sub>-nivåer ökar risken för luftvägsinfektion.

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

I tabellen nedan visas reaktionerna som förekom i CINRG-studien hos minst 5 % av de patienter som behandlats med kväveoxid. Skillnaderna i incidens av dessa biverkningar var inte statistiskt signifikanta när patienter behandlade med inhalerad kväveoxid jämfördes med patienter behandlade med placebo. Frekvensen för biverkningar är enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (> 1/10)
- Vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
- Mycket sällsynta (< 1/10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

#### Blodet och lymfsystemet

*Mycket vanliga:* trombocytopeni<sup>a</sup>

*Mindre vanliga:* methemoglobinemi<sup>a</sup>

#### Hjärtat

*Ingen känd frekvens:* bradykardi<sup>b</sup> (efter abrupt utsättande av behandling)

#### Blodkärl

*Vanliga:* lågt blodtryck<sup>a, b, d</sup>

#### Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

*Vanliga:* atelektas<sup>a</sup>

*Ingen känd frekvens:* hypoxi<sup>a,d</sup>, dyspne<sup>c</sup>, obehaglig känsla i bröstet<sup>c</sup>, torr hals<sup>c</sup>

#### Centrala och perifera nervsystemet

*Ingen känd frekvens:* huvudvärk<sup>c</sup>, yrsel<sup>c</sup>

a: Observation från klinisk studie

b: Observation från erfarenhet efter marknadsintroduktion

c: Observation från erfarenhet efter marknadsintroduktion, hälso- och sjukvårdspersonals observation efter oavsiktlig exponering

d: Data från säkerhetsstudier efter godkännande för försäljning, effekterna har samband med plötsligt utsättande av användning av läkemedlet och/eller fel i tillförselsutrustningen. Snabba rekylreaktioner, såsom intensifierad pulmonell vasokonstriktion och hypoxi efter plötsligt utsättande av behandling med inhalerad kväveoxid har beskrivits, vilka kan orsaka kardiovaskulär kollaps.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Behandling med inhalerad kväveoxid kan leda till ökad methemoglobinnivå.

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktion av läkemedel som innehåller kväveoxid:

- huvudvärk i samband med miljöexponering
- hypotension i samband med abrupt utsättande av läkemedlet
- hypoxemi i samband med abrupt utsättande av läkemedlet och
- dosfel relaterade till tillförselsystemet.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdosering**

Överdos av Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas uttrycker sig som ökade nivåer av methemoglobin och NO<sub>2</sub>.

Förhöjd NO<sub>2</sub>-koncentration i kroppen kan orsaka akut lungskada.

Methemoglobinemi minskar blodcirkulationens förmåga att tillföra syre. I kliniska studier behandlades NO<sub>2</sub>-nivåer > 3 ppm eller methemoglobinnivåer > 7 % genom att kväveoxiddosen minskades eller att behandlingen avbröts.

Methemoglobinemi som inte förbättras efter dosreduktion eller utsättande av behandling 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 medel vid sjukdomar i andningsorganen, ATC-kod R07AX01

Kväveoxid bildas i många delar av kroppen. Den får den vaskulära glatta muskulaturen att slappna av genom att binda till hemdelen i cytosoliskt guanylatcyklas, aktivera guanylatcyklas samt öka de intracellulära nivåerna av cyklistisk guanosin 3',5'-monofosfat, vilket medför vasodilatation. När kväveoxid inhaleras åstadkommer det selektiv pulmonell vasodilatation.

Kväveoxid 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 omfordela pulmonellt blodflöde från områden med låga ventilations-/perfusionsförhållanden (V/Q) mot områden med normala förhållanden.

Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN) förekommer som en primär utvecklingsdefekt eller som ett sekundärt tillstånd till andra sjukdomar, såsom mekoniumaspirationssyndrom (MAS), pneumoni, sepsis, hyalinmembransjuka, kongenitalt diafragmabråck (CDH) och pulmonell hypoplasji. Vid dessa tillstånd är lungkärlmotståndet högt, vilket resulterar i sekundär hypoxemi vid till höger-vänstershuntning av blodet genom den öppna ductus arteriosus och foramen ovale. Hos nyfödda med PPHN förbättrar kväveoxid syresättningen i blodet (vilket visas genom signifikanta ökningar av PaO<sub>2</sub>).

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

I NINOS-studien randomiseras 235 nyfödda barn med hypoxisk andningssvikt till att få 100 % syre 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 studie var att fastställa, om behandling med inhalerad kväveoxid minskar förekomsten av dödsfall och/eller behovet av extrakorporeal membransyresättning (ECMO). Nyfödda med mindre än en full respons vid en dos på 20 ppm utvärderades med avseende på en respons på 80 ppm dos kväveoxid eller kontrollgas. Den sammanlagda incidensen av dödsfall och/eller initiering av ECMO (som en förutbestämd specificerad primär endpoint) påvisade en signifikant fördel för grupperna som behandlats med kväveoxid (46 % vs 64 %, p = 0,006). Studieresultaten visade även att en högre dos av kväveoxid inte gav ytterligare fördelar. De observerade biverkningarna var lika vanliga i båda grupperna. Uppföljningsstudierna vid 18-24 månaders ålder var liknande hos båda grupperna när det gällde mentala, motoriska, audiologiska och neurologiska utvärderingar.

I CINRG-studien randomiseras 186 fullgångna eller nästan fullgångna nyfödda med hypoxisk andningssvikt till att få antingen kväveoxid (n = 97) eller kvävgas (placebo; n = 89) med en initial dos på 20 ppm. Avvänjning till 5 ppm gjordes i 4 till 24 timmar med en median exponeringsduration på 44 timmar. Behov av ECMO var en förutbestämd specificerad primär endpoint. Signifikant färre nyfödda i grupperna som behandlades med kväveoxid behövde mer sällan extrakorporeal membransyresättning jämfört med kontrollgruppen (31 % vs 57 %, p < 0,001). Kväveoxidgruppens syresättning förbättrades signifikant mätt med PaO<sub>2</sub>- och OI-värden samt alveolär-arteriell gradient (p < 0,001 för alla parametrar). För 2 (2 %) av de 97 patienter som behandlades med kväveoxid

avslutades behandlingen 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 selektivt sänka det pulmonella vaskulära motståndet och minska det ökade pulmonella arteriella trycket. Detta kan öka högra kammarens ejektionsfraktion. Dessa effekter leder till förbättrad blodcirkulation och syresättning av den pulmonella cirkulationen.

Kväveoxid reagerar kemiskt med syre och bildar kvävedioxid.

Kväveoxidmolekylen är reaktiv eftersom den har en oparad elektron. I biologisk vävnad kan kväveoxid bilda peroxinitrit och superoxid ( $O_2^-$ ), ett instabilt ämne som kan orsaka vävnadsskada genom ytterligare redoxreaktioner. Dessutom har kväveoxid en tendens att binda till metalloproteiner och kan också reagera med SH-grupper i proteinbildande nitrosylföreningar. Den kliniska betydelsen av kväveoxids kemiska reaktivitet i vävnad är okänd. Studier visar att kväveoxid uppvisar farmakodynamiska effekter i lungorna med intraluftvägskoncentrationer så låga som 1 ppm.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos kväveoxid har studerats på vuxna. Kväveoxid absorberas systemiskt efter inhalation. Det mesta av den passerar genom lungans kapillärarbädd, där den reagerar med hemoglobin som är syremättat till 60-100 %. Vid denna nivå av syremättnad reagerar kväveoxid företrädesvis med oxihemoglobin och producerar methemoglobin och nitrat. Vid låg syremättnad kan kväveoxid reagera med deoxihemoglobin och 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 oxihemoglobin och producerar methemoglobin och nitrat. De slutprodukter av kväveoxid som kommer in i systemcirkulationen är huvudsakligen methemoglobin och nitrat.

Methemoglobindisposition som en funktion av tid och koncentration av kväveoxidexponering har studerats hos nyfödda med andningssvikt. Methemoglobinkoncentrationerna ökar under de första 8 timmarna av kväveoxidexponering. De genomsnittliga methemoglobinnivåerna förblev lägre än 1 % i placebogruppen och i kväveoxidgrupper som fick 5 ppm och 20 ppm, men i kväveoxidgruppen som fick 80 ppm var nivåerna cirka 5 %. Methemoglobinnivåer över 7 % uppnåddes bara av patienter som fick 80 ppm kväveoxid, där de omfattade 35 % av gruppen. De maximala koncentrationerna av methemoglobin nådde i genomsnitt  $10 \pm 9$  (standardavvikelse) per timme (median 8 timmar) hos dessa 13 patienter; men en patient överskred inte 7 % förrän efter 40 timmar.

Nitrat var den mest förekommande kväveoxidmetaboliten i urinen vilket svarade för > 70 % av den inhälerade kväveoxiddosen. Nitrat utsöndras från plasma via njurarna med en hastighet som närmar sig den glomerulära filtrationshastigheten.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier på gnagare avseende engångsdos visar att en dödlig dos av kväveoxid är cirka 300 ppm eller högre.

Studier av upprepad exponering visar att gnagare tål exponering för kväveoxid upp till 250 ppm koncentrationer.

Dödsorsaken är anoxi som beror på förhöjda koncentrationer av methemoglobin.

Methemoglobinvärden på mer än 30 % noterades hos djur som dött pga. exponering för kväveoxid. Tillfrisknande från methemoglobinemni sker snabbt; fullständigt tillfrisknande sker inom mindre än 24 timmar. Exponeringen för kväveoxid hade ingen märkbar effekt på 80 ppm-nivåerna.

Av de tester som utförts på hundar kan man dra slutsatsen att den dödliga koncentrationen är cirka 640 ppm kväveoxid under fyra timmar, medan doser på 320 ppm kväveoxid inte är dödliga.

I en liten studie på kaniner och mänskliga observerades ungefär fördubblad blödningstid pga. inhalerad kväveoxid.

Inga studier avseende reproduktionstoxicitet eller karcinogenicitet har utförts.

*Mutagenicitet:* Flera genotoxicitetsstudier har visat att kväveoxid har genotoxisk effekt i vissa testsystem. Som beskrivs i avsnitt 5.1 kan en del av denna toxicitet överföras via peroxitnitrit. Eftersom höga kväveoxidkoncentrationer inte gör det möjligt att undvika förekomsten av NO<sub>2</sub>, är det oklart om dessa effekter beror på kväveoxid eller på kvävedioxid som är känt för att vara genotoxisk.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälppämnen

Kväve

### 6.2 Inkompatibiliteter

All utrustning som används vid tillförsel av kväveoxid, t.ex. kopplingar, slangar och doseringsanordningar, ska vara tillverkad av material som är lämpligt för användning tillsammans med gas.

När det gäller korrosion kan tillförselsystemet indelas i två områden:

1. från gasflaskans ventil till fuktaren (torr gas) och
2. från fuktaren till utloppet (fuktig gas som kan innehålla kvävedioxid).

Testerna visar att torra kväveoxidblandningar kan användas tillsammans med de flesta material. Kvävedioxid och fukt skapar dock en reaktionskänslig atmosfär. Av metallmaterial kan endast rostfritt stål rekommenderas. Testade polymerer som kan användas i system för tillförsel av kväveoxid är bland annat polyeten (PE) och polypropen (PP).

Butylgummi, polyamid och polyuretan får inte användas.

Polytrifluorkloretylen, hexafluorpropenvinylidensampolymer och polytetrafluoreten har använts i stor utsträckning tillsammans med ren kväveoxid och andra korrosionsframkallande gaser och det ansågs inte nödvändigt att testa dem.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Alla bestämmelser som gäller hantering av tryckkärl måste följas.

Förvara gasflaskorna inomhus i välventilerade utrymmen eller utomhus i välventilerade byggnader skyddade mot regn och solljus.

Skydda gasflaskan mot stötar, fall, oxidation och lättantändliga material, varme- och tändanordningar samt fukt.

Det är förbjudet att ansluta en gasflaska till system med centraldistribution, fast nät och uttag.

#### Förvaring på sjukhusapotek

Gasflaskorna ska förvaras på ett sådant ventilerat, rent låst ställe där endast medicinska gaser förvaras. På denna plats ska det finnas ett separat utrymme för förvaring av kväveoxidflaskor.

#### Förvaring på avdelningen

Gasflaskorna ska placeras på en plats med lämplig utrustning så att flaskorna hålls i upprätt ställning.

#### Transport av gasflaskor

Gasflaskor ska transporteras med lämplig utrustning för att skydda dem mot stötar och fall.

Då patienter som behandlas med Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas flyttas mellan sjukhus eller inne på sjukhus ska gasflaskorna vara ordentligt fastsatta för att hålla dem i upprätt ställning och för att undvika fall eller oavsiktliga effektförändringar. Särskild uppmärksamhet ska även ägnas fastsättningen av tryckregulatorn för att undvika risken för funktionsstörningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En gasflaska av aluminium, fylld med ett tryck av 150 bar och utrustad med en ventil av rostfritt stål med en utgångskoppling som är särskilt avsedd för inhalerad kväveoxid.

En 2-liters gasflaska av aluminium som ger 295 liter gas vid ett tryck av 1 bar vid 15 °C.

En 10-liters gasflaska av aluminium som ger 1 476 liter gas vid ett tryck av 1 bar vid 15 °C.

En 20-liters gasflaska av aluminium som ger 2 951 liter gas vid ett tryck av 1 bar vid 15 °C.

En 50-liters gasflaska av aluminium som ger 7 378 liter gas vid ett tryck av 1 bar vid 15 °C.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

##### Bruks-/hanteringsanvisningar för Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas

För att undvika olyckor ska följande instruktioner strikt följas:

- kontrollera att produkten är i gott skick före användning
- gasflaskorna ska vara ordentligt fastsatta för att undvika oavsiktliga fall
- ventilen får inte öppnas hårdhänt
- en gasflaska vars ventil inte är skyddad med lock eller hylsa får inte användas
- en specifik koppling med 30 mm gänga avsedd för medicinskt bruk, som är enligt kraven för ISO 5145 och en tryckregulator som tillåter ett tryck som är minst lika stort som 1,5 gånger gasflaskans maximala arbetstryck (225 bar) ska användas
- tryckregulatorn ska rengöras med en blandning av kväve-kväveoxid före varje ny användning för att förhindra inandning av NO<sub>2</sub>
- en defekt ventil får inte repareras
- tryckregulatorn får inte spänna medstång, eftersom packningen kan krossas.

##### Utbildning för användning

Sjukhuspersonalens utbildning ska omfatta följande huvudpunkter.

##### *Rätt installation och kopplingar*

- Anslutningar till gasflaskan och ventilatorns patientventilationssystem.

##### *Användning*

- checklista för åtgärder som ska vidtas före användning (en serie åtgärder som ska vidtas innan patienten ansluts till systemet för att säkerställa att NO<sub>2</sub> har avlägsnats ur systemet)
- ställa in korrekt kväveoxidkoncentration för dosering
- ställa in övre och nedre larmgränser för NO-, NO<sub>2</sub>- och O<sub>2</sub>-övervakningsutrustning
- användning av reservsystem för manuell tillförsel
- lämpliga åtgärder för utbyte av gasflaskor och rengöring av systemet
- felsökning vid larmstörningar
- kalibrering av NO-, NO<sub>2</sub>- och O<sub>2</sub>-övervakningsutrustning
- åtgärder för kontroll av tillförselsystemet en gång i månaden.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Woikoski Oy  
Virransalmentie 2023  
52920 Voikoski

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

28325

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

23.11.2010/20.1.2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.1.2025