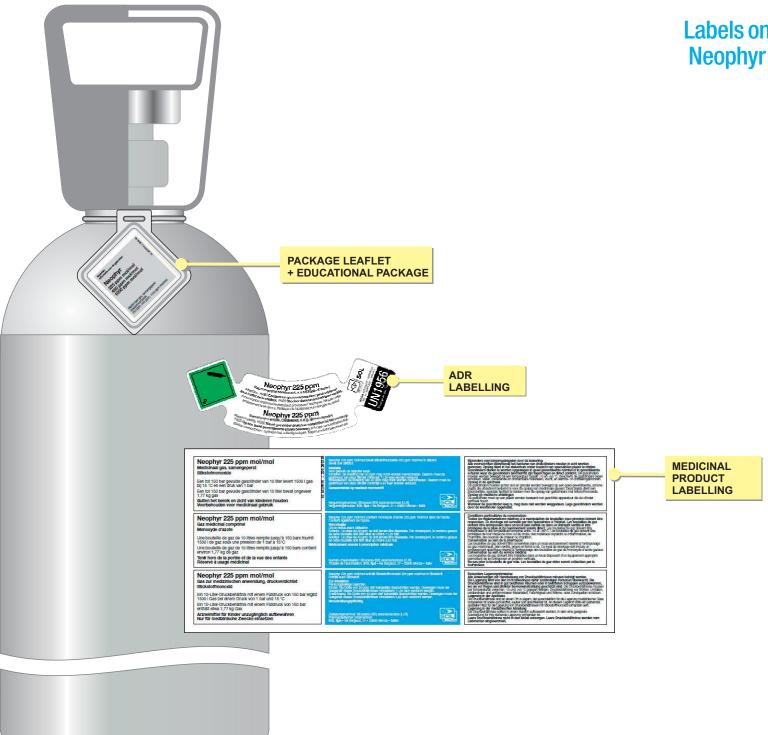
Labels on cylinders Neophyr - Belgium





Gaz comprime comburant, n.s.a (oxyde d'azote)

Attention, H280 Contient un gaz sous pression; peu exploser cles certe de la chale tention agaz sous pression; peu exploser cles certe de la chale tention un gaz sous pression; peu exploser cles certe de la chale tention un gaz sous pression; peu exploser cles certe de la chale tention un gaz sous pression; peu exploser cles certe de la chale tention un gaz sous pression; peu exploser cles control de la chale tention un gaz sous pression; peu exploser cles control de la chale tention de la chale tenti sous refrecte la chaleur. P403 Stocker dans un physikie. Ne pas videt entière. A des concentrations élevées peut provoquer l'asphyxie. Ne pas vider entièrement le tréche. entièrement le récipient. P403 Stocker dans un entuie. Ne pas sieil. Trations élevées peut provoquer l'asphyxie. Ne pas soleil. Tratièrement le récipient. Protéger de l'exposition prolongée au soleil.

Neophyr 225 ppm

Wearschuwing. H280 Beyerst Gas, Oxiderend, n.e.g. (Stikstofoxide)

P403 Option 1280 Beyerst Gas, Oxiderend, n.e.g. (Stikstofoxide)

Stikken Veen goed gaster gas onder druk; kan ontploffen by very gaster gas onder druk; kan ontploffen by concern atles kan on the concern at the concern atles kan on the concern at the concern atles kan on the conc P403 Op een goed geventileerde plaats bewaren. In h concent aties kan stikken veroorzaken. Cylinder niet volledig ledigen. Tegen eschermen.





Gaz comprime comburant, n.s.a (oxyde d'azote)

Attention, H280 Contient un gaz sous pression; peu exploser des contient un gaz sous pression; peu exploser de la challe de contient un gaz sous pression; peu exploser de la challe de contient un gaz sous pression; peu exploser de contient un gaz sous press sous refrection. H280 Contient un gaz sous pression; peu exploser ilé. A s'este de la chaleur. P403 Stocker dans un endroi en pression; peu pien y idea entre la chaleur. P403 Stocker dans un endroi entre la chaleur. P403 Stocker dans un endroi entre la chaleur. P403 Stocker dans un endroi entre la chaleur. A des concentrations élevées peut provoquer l'asphyxie. Ne pas vider entièrement le tréche. entièrement le récipient. P403 Stocker dans un entuie. Ne pas sieil. Trations élevées peut provoquer l'asphyxie. Ne pas soleil. Tratièrement le récipient. Protéger de l'exposition prolongée au soleil.

Neophyr 450 ppm

Wears Chuwing. H280 Beyerst Gas, Oxiderend, n.e.g. (Stikstofoxide)

P403 Op een goed gewart gas onder druk; kan ontploffen b ve warming.

Concert atles kan on concert atles kan ontploffen b ve warming.

Concert atles kan on concert atles kan ontploffen b ve warming. P403 Op een goed geventileerde plaats bewaren. In h concent aties kan stikken veroorzaken. Cylinder niet volledig ledigen. Tegen eschermen.





Gaz comprimé comburant, n.s.a (Oxyde d'azote) Attention, H280 Contient un gaz sous pression; peu exploser cles certain de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles certain de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles certain de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles certain de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles certain de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles certain de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser cles consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser consideration de la chalente un gaz sous pression; peu exploser consideration de la chalente un gaz sous pression de la chalente un gaz sous press sous refrection. H280 Contrient un gaz sous pression; peu exploser ilé. A s'este de la chaleur. P403 Stocker dans un endroi en pression; peu pien y idea entre la chaleur. P403 Stocker dans un endroi entre la chaleur. P403 Stocker dans un endroi entre la chaleur. P403 Stocker dans un endroi entre la chaleur. A des concentrations élevées peut provoquer l'asphyxie. Ne pas vider entièrement le tréche. entièrement le récipient. P403 Stocker dans un entuite Ne pas sieil. Protéger de l'exposition prolongée au soleil.

Neophyr 1000 ppm

Samengeperst Gas, Oxiderend, n.e.g. (Stikstofoxide)

Wing, Hoop To the American Stikestofoxide) Waarschuwing. H280 Beyat gas onder druk; kan ontploffen b ve warning. H280 Beyat gas onder druk; kan ontploffen b ve water gas o P403 Op een goed geventileerde plaats bewaren. In h concent aties kan stikken veroorzaken. Cylinder niet volledig ledigen. Tegen eschermen.



Neophyr 225 ppm mol/mol

Medicinaal gas, samengeperst

Stikstofmonoxide

Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 10 liter levert 1500 l gas bij 15 °C en een druk van 1 bar

Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 10 liter bevat ongeveer 1,77 kg gas

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden Voorbehouden voor medicinaal gebruik

Neophyr 225 ppm mol/mol bevat stikstofmonoxide 225 ppm mol/mol in stikstof.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Kinderen: de dosering van 20 ppm mag nooit worden overschreden. Daarom moet de

gasinhoud van deze cilinder minimaal 11,25 keer worden verdund. Volwassenen: de dosering van 40 ppm mag nooit worden overschreden. Daarom moet de gasinhoud van deze cilinder minimaal 5,63 keer worden verdund.

Geneesmiddel op medisch voorschrift

Vergunningsnummer: BExxxxxx (BE) xxxx/xx/xx/xxxx (LUX) Vergunningshouder: **SOL** Spa • via Borgazzi, 27 • 20900 Monza • Italië



Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bewaring:

Alle voorschriften betreffende het hanteren van drukcilinders moeten in acht worden genomen. Opslag dient in het ziekenhuis onder toezicht van specialisten plaats te vinden. Gascilinders dienen te worden opgeslagen in goed geventileerde ruimten of in geventileerde schuren waar de gascilinders beschermd zijn tegen regen en direct zonlicht. De gascilinders moeten worden bewaard bij een temperatuur tussen -10 en +50 °C. Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, vocht, en warmte- of ontstekingsbronnen. Opslag in de apotheek

De gascilinders moeten achter slot en grendel worden bewaard op een goed geventileerde, schone plaats die uitsluitend bestemd is voor de opslag van medicinale gassen. Deze plaats dient een afzonderlijke, speciale faciliteit te hebben voor de opslag van gascilinders met stikstofmonoxide.

Opslag op medische afdelingen

De gascilinder moet op een plaats worden bewaard met geschikte apparatuur die de cilinder

Wanneer de gascilinder leeg is, mag deze niet worden weggedaan. Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald.

Neophyr 225 ppm mol/mol

Gaz médicinal comprimé

Monoxyde d'azote

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie jusqu'à 150 bars fournit 1500 l de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C

Une bouteille de gaz de 10 litres remplis jusqu'à 150 bars contient environ 1.77 kg de gaz

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants Réservé à usage médicinal

Neophyr 225 ppm mol/mol contient monoxyde d'azote 225 ppm mol/mol dans de l'azote Contient également de l'azote

Voie inhalée

ire la notice avant utilisation.

Enfants : La dose de 20 ppm ne doit jamais être dépassée. Par conséquent, le contenu gazeux de cette bouteille doit être dilué au moins 11.25 fois.

Adultes : La dose de 40 ppm ne doit jamais être dépassée. Par conséquent, le contenu gazeux de cette bouteille doit être dilué au moins 5.63 fois.

Médicament soumis à prescription médicale

Numéro d'autorisation: BExxxxxx (BE) xxxx/xx/xx/xxxx (LUX) Titulaire de l'autorisation: **SOL Spa •** via Borgazzi, 27 • 20900 Monza • Italie

Neophyr 225 ppm mol/mol

Gas zur medizinischen anwendung, druckverdichtet Stickstoffmonoxid

Ein 10-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar ergibt 1500 I Gas bei einem Druck von 1 bar und 15 °C

Ein 10-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar enthält etwa 1,77 kg Gas

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren Nur für medizinische Zwecke einsetzen

Neophyr 225 ppm mol/mol enthält Stickstoffmonoxid 225 ppm mol/mol in Stickstoff. Enthält auch Stickstoff.

Zur Inhalation

Packungsbeilage beachten.

Kinder: Die Dosis von 20 ppm darf keinesfalls überschritten werden. Deswegen muss der Gasgehalt dieses Druckbehältnisses mindestens 11,25-fach verdünnt werden.

Erwachsene: Die Dosis von 40 ppm darf keinesfalls überschritten werden. Deswegen muss der Gasgehalt dieses Druckbehältnisses mindestens 5,63-fach verdünnt werden.

Verschreibungspflichtig

Zulassungsnummer: BExxxxxx (BE) xxxx/xx/xx/xxxx (LUX) Pharmazeutischer Unternehmer: SOL Spa • via Borgazzi, 27 • 20900 Monza • Italien



Conditions particulières de conservation:

Toutes les réglementations relatives à la manipulation de bouteilles sous pression doivent être respectées. Le stockage est surveillé par des spécialistes à l'hôpital. Les bouteilles de gaz doivent être entreposées dans un local bien ventilé ou dans un entrepôt ventilé et être protégées de la pluie et du rayonnement solaire direct. Les bouteilles de gaz doivent être entreposées à une température comprise entre -10 et +50°C. Les bouteilles de gaz doivent être protégées de tout risque de choc ou de chute, des matériaux oxydants ou inflammables, de l'humidité. des sources de chaleur ou d'ignition.

Conservation au sein de la pharmacie

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un local exclusivement réservé à l'entreposage de gaz médicinaux, bien ventilé, propre et fermé à clé. Ce local de stockage doit inclure un emplacement spécifique réservé à l'entreposage des bouteilles de gaz de monoxyde d'azote gazeux. Conservation au sein du service médical

Les bouteilles de gaz doivent être installées dans un local disposant d'un équipement approprié permettant de les entreposer en position verticale.

Ne pas jeter la bouteille de gaz vide. Les bouteilles de gaz vides seront collectées par le fournisseur.

Besondere Lagerungshinweise:

Alle Anweisungen zur Handhabung von Druckbehältnissen müssen befolgt werden. Die Lagerung wird von den im Krankenhaus dafür zuständigen Personen überwacht. Die Druckbehältnisse sind in gut belüfteten Räumen oder in belüfteten Schuppen aufzubewahren, wo sie vor Regen und direkter Sonneneinstrahlung geschützt sind. Die Druckbehältnisse müssen bei Temperaturen zwischen -10 und +50 °C gelagert werden. Druckbehältnisse vor Stößen, Umfallen, oxidierenden und entflammbaren Materialien, Feuchtigkeit und Wärme- oder Zündquellen schützen. Lagerung in der Apotheke

Die Druckbehältnisse sind an einem Ort zu lagern, der ausschließlich für die Lagerung medizinischer Gase vorgesehen ist sowie gut belüftet, sauber und abschließbar ist. An diesem Lagerort sollte ein getrennter, spezieller Platz für die Lagerung von Druckbehältnissen mit Stickstoffmonoxid vorhanden sein.

Lagerung in der medizinischen Abteilung

Die Druckbehältnisse sollten in einem Bereich aufbewahrt werden, in dem eine geeignete Ausstattung für ihre stehende Lagerung vorhanden ist.

Leere Druckbehältnisse nicht in den Abfall entsorgen. Leere Druckbehältnisse werden vom Lieferanten eingesammelt.

Neophyr 450 ppm mol/mol

Medicinaal gas, samengeperst

Stikstofmonoxide

Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 10 liter levert 1500 l gas bij 15 °C en een druk van 1 bar

Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 10 liter bevat ongeveer 1,77 kg gas

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden Voorbehouden voor medicinaal gebruik

Neophyr 450 ppm mol/mol

Gaz médicinal comprimé Monoxyde d'azote

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie jusqu'à 150 bars fournit 1500 l de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C

Une bouteille de gaz de 10 litres remplis jusqu'à 150 bars contient environ 1.77 kg de gaz

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants Réservé à usage médicinal

Neophyr 450 ppm mol/mol

Gas zur medizinischen anwendung, druckverdichtet Stickstoffmonoxid

Ein 10-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar ergibt 1500 l Gas bei einem Druck von 1 bar und 15 °C

Ein 10-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar enthält etwa 1,77 kg Gas

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren Nur für medizinische Zwecke einsetzen

Neophyr 450 ppm mol/mol bevat stikstofmonoxide 450 ppm mol/mol in stikstof. Bevat ook stikstof.

gasinhoud van deze cilinder minimaal 11,25 keer worden verdund

Inhalati

Voor gebruik de bijsluiter leze

Kinderen: de dosering van 20 ppm mag nooit worden overschreden. Daarom moet de jasinhoud van deze cilinder minimaal 22,5 keer worden verdund.

Geneesmiddel op medisch voorschrift

Vergunningsnummer: BExxxxxx (BE) xxxx/xx/xx X)
Vergunningshouder: SOL Sorgazzi, 2
Mon

450 ppr de contie amonoxyde sole.

Lire de avan en entants: La dose de de cette bouteille doit être dilue avant en cette bouteille doit être dilue avant et cette et

Numéro d'autorisation: BExxxxxx (BE) xxxx/xx/xx/xxxx (LUX) Titulaire de l'autorisation: **SOL Spa •** via Borgazzi, 27 • 20900 Monza • Italie

n mol/mol enthält Stickstoffmonoxid 450 ppm mol/mol in Stickstoff.

hält auch Stickstoff.

Zur Inhalation

Packungsbeilage beachter

Kinder: Die Dosis von 20 ppm darf keinesfalls überschritten werden. Deswegen muss der Gasgehalt dieses Druckbehältnisses mindestens 22,5-fach verdünnt werden. Frwachsene: Die Dosis von 40 ppm darf keinesfalls überschritten werden. Deswegen muss d

Gasgehalt dieses Druckbehältnisses mindestens 11,25-fach verdünnt werden.

Verschreibungspflichtig

Zulassungsnummer: BExxxxxx (BE) xxxx/xx/xx/xxxx (LUX) Pharmazeutischer Unternehmer: SOL Spa • via Borgazzi, 27 • 20900 Monza • Italien



Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bewaring:

Alle voorschriften betreffende het hanteren van drukcilinders moeten in acht worden genomen. Opslag dient in het ziekenhuis onder toezicht van specialisten plaats te vinden. Gascilinders dienen te worden opgeslagen in goed geventilleerde ruimten of in geventileerde schuren waar de gascilinders beschermd zijn tegen regen en direct zonlicht. De gascilinders moeten worden bewaard bij een temperatuur tussen -10 en +50 °C. Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, vocht, en warmte- of ontstekingsbronnen. Opslag in de apotheek

De gascilinders moeten achter slot en grandel worden bewaard op een goed geventileerde, schone piatast die uitsluitend bestemd is voor de opslag van medicinale gassen. Deze plaats dien afzonderlijke, speciale faciliteit te hebben voor de opslag van gascilinders met stiktsfirmonoxide.

Opslag op medische afdelingen
De gascilinder moet op een plaats worden bewaard met geschikte apparatuur die de cilinder

Wanneer de gascilinder leeg is, mag deze niet worden weggedaan. Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald.

Conditions particulières de conservation:

Toutes les réglementations relatives à la manipulation de bouteilles sous pression doivent être respectées. Le stockage est surveillé par des spécialistes à l'hôpital. Les bouteilles de gaz doivent être entreposées dans un local bien ventilé ou dans un entrepôt ventilé et être protégées de la pluie et du rayonnement solaire direct. Les bouteilles de gaz doivent être entreposées à une température comprise entre -10 et +50°C. Les bouteilles de gaz doivent être protégées de tout risque de choc ou de chute, des matériaux oxydants ou inflammables, de l'humidité, des sources de chaleur ou d'ignition.

Conservation au sein de la pharmacie

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un local exclusivement réservé à l'entreposage de gaz médicinaux, bien ventilé, propre et fermé à clé. Ce local de stockage doit inclure un emplacement spécifique réservé à l'entreposage des bouteilles de gaz de monoxyde d'azote gazeux. Conservation au sein du service médical

Les bouteilles de gaz doivent être installées dans un local disposant d'un équipement approprié permettant de les entreposer en position verticale.

Ne pas jeter la bouteille de gaz vide. Les bouteilles de gaz vides seront collectées par le fournisseur.

Besondere Lagerungshinweise:

Alle Anweisungen zur Handhabung von Druckbehältnissen müssen befolgt werden. Die Lagerung wird von den im Krankenhaus dafür zuständigen Personen überwacht. Die Druckbehältnisse sind in gut belüfteten Räumen oder in belüfteten Schuppen aufzubewahren, wo sie vor Regen und direkter Sonneneinstrahlung geschützt sind. Die Druckbehältnisse müssen bei Temperaturen zwischen -10 und +50 °C gelagert werden. Druckbehältnisse vor Stößen, Umfallen, oxidierenden und entflammbaren Materialien, Feuchtigkeit und Wärme- oder Zündquellen schützen. Lagerung in der Apotheke

Die Druckbehältnisse sind an einem Ort zu lagern, der ausschließlich für die Lagerung medizinischer Gase vorgesehen ist sowie gut belüffet, sauber und abschließbar ist. An diesem Lageron sollte ein getrennter, spezieller Platz für die Lagerung von Druckbehältnissen mit Stickstoffmonoxid vorhanden sein.

Lagerung in der medizinischen Abteilung

Die Druckbehältnisse sollten in einem Bereich aufbewahrt werden, in dem eine geeignete Ausstattung für ihre stehende Lagerung vorhanden ist.

Leere Druckbehältnisse nicht in den Abfall entsorgen. Leere Druckbehältnisse werden vom Lieferanten eingesammelt.

Neophyr 1000 ppm mol/mol

Medicinaal gas, samengeperst

Stikstofmonoxide

Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 10 liter levert 1500 I gas bij 15 °C en een druk van 1 bar

Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 10 liter bevat ongeveer 1,77 kg gas

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden Voorbehouden voor medicinaal gebruik

Neophyr 1000 ppm mol/mol

Gaz médicinal comprimé Monoxyde d'azote

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie jusqu'à 150 bars fournit 1500 l de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C

Une bouteille de gaz de 10 litres remplis jusqu'à 150 bars contient environ 1.77 kg de gaz

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants Réservé à usage médicinal

Neophyr 1000 ppm mol/mol

Gas zur medizinischen anwendung, druckverdichtet Stickstoffmonoxid

Ein 10-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar ergibt 1500 l Gas bei einem Druck von 1 bar und 15 °C

Ein 10-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar enthält etwa 1,77 kg Gas

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren Nur für medizinische Zwecke einsetzen

Neophyr 1000 ppm mol/mol bevat stikstofmonoxide 1000 ppm mol/mol in stikstof. Bevat ook stikstof.

Inhalatie

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Kinderen: de dosering van 20 ppm mag nooit worden overschreden. Daarom moet de gasinhoud van deze cilinder minimaal 50 keer worden verdund. Volwassenen: de dosering van 40 ppm mag nooit worden overschreden. Daarom moet de

Geneesmiddel op medisch voorschrift

gasinhoud van deze cilinder minimaal 25 keer worden verdund.

Titulaire de l'autorisation: **SOL Spa •** via Borgazzi, 27 • 20900 Monza • Italie

Gasgehalt dieses Druckbehältnisses mindestens 25-fach verdünnt werden.

Neophyr 1000 ppm mol/mol enthält Stickstoffmonoxid 1000 ppm mol/mol in Stickstoff. Enthält auch Stickstoff.

Zur Inhalation

Packungsbeilage beachten

Kinder: Die Dosis von 20 ppm darf keinesfalls überschritten werden. Deswegen muss der Gasgehalt dieses Druckbehältnisses mindestens 50 fach verdünnt werden. Erwachsene: Die Dosis von 40 ppm darf keinesfalls überschritten werden. Deswegen muss der

Verschreibungspflichtig

Zulassungsnummer: BExxxxxx (BE) xxxx/xx/xx/xxxxx (LUX) Pharmazeutischer Unternehmer: SOL Spa • via Borqazzi, 27 • 20900 Monza • Italien



Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bewaring:

Alle voorschriften betreffende het hanteren van drukcilinders moeten in acht worden genomen. Opslag dient in het ziekenhuis onder toezicht van specialisten plaats te vinden. Gascilinders dienen te worden opgeslagen in goed geventilleerde ruimten of in geventileerde schuren waar de gascilinders beschermd zijn tegen regen en direct zonlicht. De gascilinders moeten worden bewaard bij een temperatuur tussen -10 en +50 °C. Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, vocht, en warmte- of ontstekingsbronnen. Opslag in de apotheek

De gascilinders moeten achter slot en grendel worden bewaard op een goed geventileerde, schone plaats die uitsluitend bestemd is voor de opslag van medicinale gassen. Deze plaats dient een afzonderlijke, speciale faciliteit te hebben voor de opslag van gascilinders met stikstofmonoxide.

Opslag op medische afdelingen

De gascilinder moet op een plaats worden bewaard met geschikte apparatuur die de cilinder verticaal houdt.

Wanneer de gascilinder leeg is, mag deze niet worden weggedaan. Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald.

Conditions particulières de conservation:

Toutes les réglementations relatives à la manipulation de bouteilles sous pression doivent être respectées. Le stockage est surveillé par des spécialistes à l'hôpital. Les bouteilles de gaz doivent être entreposées dans un local bien ventilé ou dans un entrepôt ventilé et être protégées de la pluie et du rayonnement solaire direct. Les bouteilles de gaz doivent être entreposées à une température comprise entre -10 et +50°C. Les bouteilles de gaz doivent être protégées de tout risque de choc ou de chute, des matériaux oxydants ou inflammables, de l'humidité, des sources de chaleur ou d'ignition.

Conservation au sein de la pharmacie

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un local exclusivement réservé à l'entreposage de gaz médicinaux, bien ventilé, propre et fermé à clé. Ce local de stockage doit inclure un emplacement spécifique réservé à l'entreposage des bouteilles de gaz de monoxyde d'azote gazeux. Conservation au sein du service médical

Les bouteilles de gaz doivent être installées dans un local disposant d'un équipement approprié permettant de les entreposer en position verticale.

Ne pas jeter la bouteille de gaz vide. Les bouteilles de gaz vides seront collectées par le fournisseur.

Besondere Lagerungshinweise:

Alle Anweisungen zur Handhabung von Druckbehältnissen müssen befolgt werden. Die Lagerung wird von den im Krankenhaus dafür zuständigen Personen überwacht. Die Druckbehältnisse sind in gut belüfteten Räumen oder in belüfteten Schuppen aufzubewahren, wo sie vor Regen und direkter Sonneneinstrahlung geschützt sind. Die Druckbehältnisse müssen bei Temperaturen zwischen -10 und +50 °C gelagert werden. Druckbehältnisse vor Stößen, Umfallen, oxidierenden und entflammbaren Materialien, Feuchtigkeit und Wärme- oder Zündquellen schützen. Lagerung in der Apotheke

Die Druckbehältnisse sind an einem Ort zu lagern, der ausschließlich für die Lagerung medizinischer Gase vorgesehen ist sowie gut belüffet, sauber und abschließbar ist. An diesem Lagerort sollte ein getrennter, spezieller Platz für die Lagerung von Druckbehältnissen mit Stickstoffmonoxid vorhanden sein.

Lagerung in der medizinischen Abteilung

Die Druckbehältnisse sollten in einem Bereich aufbewahrt werden, in dem eine geeignete Ausstattung für ihre stehende Lagerung vorhanden ist.

Leere Druckbehältnisse nicht in den Abfall entsorgen. Leere Druckbehältnisse werden vom Lieferanten eingesammelt.

48 uur gegeven. Behandeling met Neophyr kan echter langer informatie voor de gebruiker

Te veel geïnhaleerd stikstofmonoxide kan van invloed zijn op het

vermogen van het bloed om zuurstof te vervoeren. Dit wordt met

(bijvoorbeeld vitamine C of methyleenblauw), of in laatste instantie

een bloedtransfusie, te geven ter verbetering van het vermogen om

verlaagd. Daarnaast kan worden overwogen geneesmiddelen

Wanneer u teveel van Neophyr heeft gekregen, neem dan

De behandeling met Neophyr mag niet abrupt worden gestopt.

Als de behandeling met Neophyr plotseling wordt gestaakt zonde

Aan het eind van de behandeling wordt de hoeveelheid Neophyr die

zodat de bloedsomloop in de longen gelegenheid krijgt om zich aar

te passen aan zuurstof en lucht zonder Neophyr. Daardoor kan het

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel?

Neem dan contact op met uw arts of andere beroepsbeoefenaren

Zoals elk geneesmiddel kan Neophyr bijwerkingen hebben, al krijgt

Hw arts let goed on en controleert u of uw kind nauwkeurig on

verband met behandeling met Neophyr worden gezien, zijn:

eventuele bijwerkingen. Het is niet waarschijnlijk dat u of uw kind

Bijwerkingen die zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) in

een laag aantal bloedplaatjes, een abnormaal lage concentratie

kalium in het bloed (hypokaliëmie), lage bloeddruk, luchtloze of

ingeklapte longen, abnormaal grote hoeveelheden galkleurstof

hoe vaak dat gebeurt *(de frequentie kan met de beschikbare*

druk) en te weinig zuurstof in het bloed (zuurstofdesaturatie/

hypoxemie) als weerslag na het plotseling staken van de 🥼

waar per ongeluk stikstofmonoxide in terecht gekomen is,

niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel?

Neem dan contact op met uw arts of andere beroepsbeoefenarer

Behandeling met Neophyr mag uitsluitend worden uitgevoerd en

Neophyr gascilinders moeten vastgezet worden bewaard om te

personeel dat speciaal opgeleid is in gebruik en hantering van

Alle voorschriften over de omgang met gascilinders onder druk

ntileerde ruimten of in geventileerde schuren waar de

Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende

De gascilinders moeten achter slot en grendel worden bewaard op

De gascilinder moet worden bewaard op een plaats met geschikte

Wanneer de gascilinder leeg is, mag deze niet worden weggedaan.

een goed geventileerde, schone plaats die uitsluitend bestemd is

voor de opslag van medicinale gassen. Deze plaats dient een

afzonderlijke, speciale faciliteit te hebben voor de opslag van

Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald.

Gebruik Neophyr niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatun

Hoe ziet Neophyr eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Houder van vergunning voor het in de handel brengen

Nummers van vergunning voor het in de handel brengen

Neophyr 450 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst

Neophyr 1000 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst

Neophyr 225 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst:

Neophyr 450 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst:

Neophyr 1000 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst:

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 10/2013

Die is te vinden op het etiket van de gascilinder na Exp. Daar staat

een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste

scilinders beschermd zijn teaen reaen en direct zonlicht.

De gascilinde**rs mo**eten worden bewaard bij een temperatuur

en ontvlambare materialen, vocht, en warmte- of

Opslag dient in het ziekenhuis onder toezicht van specialisten

voorkomen dat ze vallen en mogelijk letsel veroorzaken.

bijvoorbeeld door lekkage uit apparatuur of de cilinder.

in de buurt van uw kind bent dat Neophyr krii**gt**.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

afgehandeld door ziekenhuisnersoneel

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

behandeling, toename van de hoeveelheid methemoglobine

een dag of twee duren voordat u of uw kind geen Neophyr meer

aan u of uw kind wordt gegeven langzaam door de arts verlaagd

dat de dosis eerst wordt verlaagd, dan kan lage bloeddruk of als

onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of the

weerslag verhoogde bloeddruk in de longen ontstaan.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

zuurstof te transportere

in de gezondheidszorg.

zelf iets van bijwerkingen merkt.

gegevens niet worden bepaald), zijn:

(bilirubine) in het bloed.

in de gezondheidszorg.

moeten worden opgevolgd.

Opslag in de apotheek

Opslag op medische afdelingen

6. AANVULLENDE IN

,77 kg gas.

BF415642

2012090083

apparatuur die de gascilinder verticaal houd

Welke stoffen zitten er in dit middel'

De andere stof in dit middel is stikstof.

Via Borgazzi 27, 20900 Monza, Italië

Via Borgazzi 27, 20900 Monza, Italië

Geneesmiddel op medisch voorschrift

onder de volgende namen:

Oostenriik: Neophyr

België: Neophyr

Italië: Neophyr

De werkzame stof in dit middel is stikstofmonoxid

Antigifcentrum (070/ 245 245).

dmonsters gecontroleerd en zo nodig wordt de dosis Neophy

Neophyr 225 ppm mol/mol 450 ppm mol/mol

Stikstofmonoxide 250 ppm, 450 ppm, 1000 ppm mol/mol

Medicinaal gas, samengeperst

1000 ppm mol/mol

 Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u. • Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

ees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaa

Inhoud van deze bijsluite Waarvoor wordt dit middel gebruikt 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn? 3. Hoe gebruikt u dit middel? Mogelijke bijwerkingen

6. Aanvullende informatie Neophyr is een gasmengsel voor inhalatie. Neophyr is een samengeperst medicinaal gas dat bestaat uit een mengsel van gassen met 225 ppm, 450 ppm of 1000 ppm mol/mol

5. Hoe bewaart u dit middel?

Waarvoor wordt dit middel gebruikt? Neophyr mag uitsluitend door medisch personeel worder toegediend en mag uitsluitend in het ziekenhuis worden gebruikt. Neophyr is bestemd voor gebruik bii: Pasgeboren baby's, baby's, kinderen en tieners van 0 tot 17 jaar.

en volwassenen met hoge bloeddruk in de longen, in verband met

een hartoperatie. Dit gasmengsel kan de hartfunctie en de bloedstroom door de longen verbeteren. Neophyr bevat als werkzaam bestanddeel stikstofmonoxide, dat ook is goedgekeurd voor andere aandoeningen die niet in deze biisluiter zijn vermeld. Raadpleeg uw arts of apotheker als u nog vragen heeft.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken? • U (als de patiënt) bent of uw kind (als de patiënt) is allergisch voor

één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt • U is verteld dat u (als de patiënt) of uw kind (als de patiënt) een abnormale bloedstroom in het hart heeft. • U (als de patiënt) of uw kind (als de patiënt) heeft een aangeborer reductase) of glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD).

Nanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Geïnhaleerd stikstofmonoxide is mogelijk niet altijd werkzaam waardoor voor u of uw baby andere behandelingen kunnen worden. Geïnhaleerd stikstofmonoxide kan van invloed zijn op het vermogen van bloed om zuurstof te vervoeren. Dit wordt met bloedmonsters gecontroleerd en de dosis stikstofmonoxide voor inhalatie moet zo nodig worden verlaagd. Stikstofmonoxide kan reageren met zuurstof. Daarbij ontstaat

stikstofdioxide dat de luchtwegen kan irriteren. De arts van u of uw

kind controleert op stikstofdioxide en als het gehalte stijgt, wordt de behandeling met Neophyr dienovereenkomstig aangepast Geïnhaleerd stikstofmonoxide kan een licht effect op de bloedplaaties (spelen een rol bij het stollen van het bloed) van u o uw kind hebben, en er moet worden gelet op verschijnselen van bloedingen en/of bloeduitstortingen. Als u verschijnselen bemerkt die op een bloeding kunnen wijzen dan moet u onmiddellijk uw arts

Er is geen effect van geïnhaleerd stikstofmonoxid gedocumenteerd bij pasgeboren baby's met een misvorming waarbij het middenrif niet volledig is aangelegd, de zogenaamde 'congenitale hernia diaphragmatica' Bij pasgeboren baby's met bijzondere hartafwijkingen, door artser

congenitale hartafwijkingen' genoemd, kan geïnhaleerd stikstofmonoxide verslechtering van de bloedsomloop veroorzaken. Neophyr mag niet worden gebruikt bij baby's die vóór de 34e zwangerschapsweek zijn geboren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddele De arts beslist wanneer u of uw kind met Neophyr en met andere

geneesmiddelen moet worden behandeld, en zal hier tijdens de Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 10 liter bevat ongeveer oehandeling zorgvuldig toezicht op houden ebruikt u (als de patiënt) of uw kind (als de patiënt) naast Neophyr nog andere geneesmiddelen, of heeft u/uw kind dat kort geleden lichaam en een turkoois geschilderde schouder. gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u/uw kind in de nabije De gascilinders zijn voorzien van een roestyrijstalen restdrukklep met oekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan een specifieke uitgangskoppeling type ISO 5145 (2004). uw arts. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar geen voorschrift Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en voor nodia is. Sommige geneesmiddelen kunnen het vermogen van het bloed om

zuurstof te transporteren beïnvloeden. Dit zijn onder meer prilocaine (een middel voor plaatselijke verdoving dat gebruikt wordt voor pijnverlichting bij kleine pijnlijke ingrepen, bijvoorbeeld nechten, en kleine chirurgische of diagnostische procedures) of glyceryltrinitraat (voor behandeling van pijn op de borst). Uw arts zorgt ervoor dat gecontroleerd wordt of het bloed genoeg zuurstof kan vervoeren wanneer u deze geneesmiddelen gebruikt.

Veophyr mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij 📉 Neophyr 225 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst dit duideliik noodzakeliik is. zoals in situaties waarin Blootstelling aan stikstofmonoxide dient bij mensen tijdens de borstvoeding te worden vermeden. Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding. Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts beslist wat de juiste dosis Neophyr is en dient Neophyr toe aan de longen van u of uw kind via een systeem dat is ontworpen voor het toedienen van dit gas. Dit toedieningssysteem zorgt ervoor dat de juiste hoeveelheid stikstofmonoxide wordt toegediend. Dit gebeurt door Neophyr direct voordat u/uw kind het kriigt te verdunnen met een mengsel van zuurstof en lucht Voor de veiligheid van u of uw kind zijn de systemen voor toediening van Neophyr uitgerust met apparaten die constant

n hoeveel stikstofmonoxide, zuurstof en stikstofdioxide aan de longen worden toegediend. Stikstofdioxide is een gas dat ontstaat wanneer stikstofmonoxide en zuurstof worden gemengd. Uw arts beslist hoe lang u of uw kind met Neophyr moet worden Neophyr wordt toegediend in doses van 10 tot 20 ppm (deeltjes per miljoen) (de maximale dosis bij kinderen is 20 ppm, bij volwassenen 40 ppm) van het gas dat u of uw kind inhaleert.

Bij kinderen en volwassen met hoge bloeddruk in de longen in

De laagste werkzame dosis wordt opgezocht.

verband met een hartoperatie wordt Neophyr gewoonlijk 24 tot De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de ezondheidszorg: Heeft u te veel van dit middel gekregen?

> Neophyr Medicinaal gas, samengeperst

Neophyr 225 ppm mol/mol medicinaal gas, samengepers Neophyr 450 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst Neophyr 1000 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst

Stikstofmonoxide 225 ppm mol/mo stofmonoxide 450 ppm mol/mol. stofmonoxide 1000 ppm mol/mol. Voor stikstofmonoxide (NO) 225 ppm mol/mo Stikstofmonoxide (NO) 0,225 ml in stikstof (N2) 999,775 ml. Voor stikstofmonoxide (NO) 450 ppm mol/mol Stikstofmonoxide (NO) 0.450 ml in stikstof (N2) 999.55 m Voor stikstofmonoxide (NO) 1000 ppm mol/mo

Stikstofmonoxide (NO) 1 ml in stikstof (N2) 999 m Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 10 liter levert bij 15 °C Riiwerkingen die kunnen optreden maar waarvan niet bekend is 1500 I gas bij een druk van 1 bar. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6. **UTISCHE VORM** ge bloeddruk in de longen (toename van de pulmonale **arteriële** Medicinaal gas, samengeperst.

Kleurloos en geurloos gas.

waardoor het vermogen van het bloed om zuurstof te vervoeren 4.1 Therapeutische indicaties Neophyr, in combinatie met ademhalingsondersteuning en ander • hoofdpijn kan ontstaan door blootstelling aan omgevingslucht genaste werkzame stoffen, is geïndiceerd: • als onderdeel van de behandeling van perioperatieve pulmonal U moet direct het personeel inlichten als u hoofdpijn krijgt terwijl u kinderen en jongeren van 0 tot 17 jaar in samenhang met hartchirurgie, met als doel het selectief verlagen van de pulmonale Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die arteriële druk en verbetering van de rechterventrikelfunctie en

> 4.2 Dosering en wijze van toediening Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie ofmonoxide dient te worden voorgeschreven onder toezicht van een arts die ervaren is in cardiothoracale anesthesie en intensive care. Stikstofmonoxide mag alleen worden toegediend o cardiothoracale afdelingen met personeel dat voldoende is getrainin het gebruik van een systeem voor toediening van stikstofmonoxide. Neophyr mag uitsluitend worden toegediend op voorschrift van een anesthesist of intensivist

De dosering wordt bepaald overeenkomstig de medische toestand

Vanwege het risico op NO₂-vorming moet continue controle op NO Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie plaats te vinden. Gascilinders dienen te worden opgeslagen in goed Neophyr mag alleen worden gebruikt nadat conservatieve ondersteuning is geoptimaliseerd. Neophyr dient te worden toegediend onder nauwgezette bewaking van hemodynamiek er

> Pasgeborenen, baby's, peuters, kinderen en jongerei De startdosis van stikstofmonoxide voor inhalatie is 10 ppn (deelties per milioen) geïnhaleerd gas. De dosis kan worden opgehoogd tot maximaal 20 ppm als met de lagere dosis onvoldoende klinische effecten worden bereikt. De laagst werkzame dosis dient te worden toegediend en de dosis dient te worden afgebouwd tot 5 ppm, mits de pulmonale arteriële druk en de systemische arteriële oxygenatie bij deze lagere dosis adequaat Klinische gegevens die de voorgestelde dosis in de leeftijdsgroep van 12-17 jaar ondersteunen zijn beperkt.

> De startdosis van stikstofmonoxide voor inhalatie is 20 ppm (deeltjes per miljoen) geïnhaleerd gas. De dosis kan worden opgehoogd tot maximaal 40 ppm als met de lagere dosis nde klinische effecten worden bereikt De laagste werkzame dosis dient te worden toegediend en de dosis dient te worden afgebouwd tot 5 ppm, mits de pulmonale arteriële druk en de systemische arteriële oxygenatie bij deze lagere dosis adequaat blijven. De effecten van stikstofmonoxide voor inhalatie treden snel op

daling van de pulmonale arteriële druk en verbetering van de oxygenatie worden binnen 5 tot 20 minuten gezien. Bij onvoldoende respons mag de dosis na minimaal 10 minuten worden getitreerd. Wanneer na 30 minuten uitproberen van de behandeling geen gunstige fysiologische effecten zichtbaar zijn, moet worden ogen de behandeling te staken.

Om de pulmonale druk te verlagen kan de behandeling op elk moment in het perioperatieve beloop worden gestart. In klinische onderzoeken werd de behandeling vaak gestart voordat de hart-longmachine werd afgekonneld Geïnhaleerd NO is perioperatief gedurende perioden tot 7 dagen gegeven, maar de gebruikelijke behandelduur is 24 tot 48 uur.

Met pogingen tot afbouwen van Neophyr dient te worden gestart zodra de hemodynamiek gestabiliseerd is in samenhang met ontwenning van de beademing en inotrope ondersteuning. Het staken van behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie dient stapsgewijs te worden uitgevoerd. De dosis dient in stappen te nauwgezette observatie van de systemische en de centrale druk, waarna de toediening wordt gestaakt.

Wanneer de patiënt op een lage dosis Neophyr stabiel is, dient ten minste elke 12 uur een poging tot afbouwen te worden Te snel afbouwen van stikstofmonoxide voor inhalatie gaat gepaar met het risico op reboundstijging van de pulmonale arteriële druk met daaropvolgend circulatoire instabiliteit.

Aanvullende informatie over bijzondere populaties: Er is geen relevante informatie gevonden voor aanbevelingen voor anpassing bij bijzondere populaties, zoals patiënten met eer nier- of leverfunctiestoornis of geriatrische patiënten. Derhalve wordt bij deze populaties voorzichtigheid aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid van geïnhaleerd stikstofmonoxide bii prematuren na minder dan 34 weken zwangerschap zijn nog niet vastgesteld en er kan geen doseringsadvies worden gedaan Wiize van toediening Voor inhalatie. Modaliteiten voor toediening van Neophyr kunnen het

toxiciteitsprofiel van het geneesmiddel veranderen. Aanbevelingen voor toediening moeten worden opgevolgd. Stikstofmonoxide wordt normaliter door inhalatie bij patiënten via mechanische ventilatie toegediend na verdunning met een mengsel van zuurstof en lucht, waarbij een apparaat voor toediening van stikstofmonoxide wordt gebruikt dat vereenkomstig de normen van de Europese Gemeenschap toegelaten is voor klinisch gebruik (CE-gemarkeerd). Rechtstreekse

endotracheale toediening zonder verdunning is gecontra-indiceerd • Om te voorkomen dat de gascilinder omvalt of omver gegooid vanwege het risico op lokale slijmvliesbeschadiging wanneer het wordt, moet het ziekenhuispersoneel de gascilinder altiid rechtop **van interactie** slijmvlies in aanraking komt met het gas. beademingscircuit. Aangeraden wordt om voor de kortst mogelijke 💎 abrupt schokken of vallen moet worden vermeden. contacttiid tussen het stikstofmonoxide en de zuurstof in het inspiratoire circuit te zorgen om het risico op vorming van toxische bedoelde voertuigen en apparatuur van het juiste type en de juiste wordt aanbevolen stikstofmonoxide in de inspiratietak van het beademingscircuit en na de bevochtiger te verdunnen. Het toedieningssysteem moet een constante concentratie Neophyr

voor inhalatie afgeven, ongeacht de gebruikt

peademingsapparatuur en beademingsmodalitei

Om fouten bij de dosering te voorkomen, moet de concentratie

De concentratie NO2 in het geïnhaleerde mengsel moet zo klein

dosis Neophyr en/of de FiO₂ worden verlaagd om risico's op

Ten behoeve van de veiligheid van de patiënt moeten geschikte

voorgeschreven dosis), NO₂ (maximaal 1 ppm) en FiO₂ (\pm 0.05

Als een onverwachte verandering in de concentratie van Neophyr

ontstaat, moet het toedieningssysteem worden gecontroleerd op

De druk van de gascilinder met Neophyr moet worden bewaak

zodat de gascilinder tijdig kan worden verwisseld zonder dat de

Er dienen een reservestroombron in de vorm van accu's en een

te zijn voor het geval het systeem of de stroom uitvalt. De

De behandeling met Neophyr moet beschikbaar zijn voor

oatiënt kunnen om een reservetoedieningssysteem voor

Bewaking van de vorming van stikstofdioxide

toedieningsapparaat van elektrische stroom worden voorzien

nechanische en handmatige beademing, tijdens vervoer van de

In gasmengsels met stikstofmonoxide (NO) en zuurstof (O2) ontstaat

(NO₂) in wisselende hoeveelheden geproduceerd. NO₂ is een toxisch

Afhankelijk van de NO- en O₂-concentraties wordt stikstofdioxide

gas dat een ontstekingsreactie in de luchtwegen teweeg kan

brengen; om deze reden moet de productie van NO₂ nauwgezet

Vlak voor de start van de behandeling moeten bij elke patiënt de

toedieningssysteem worden gecontroleerd op defecten, moet de

NO₂-analysator opnieuw worden geijkt en moet de Neophyr-

Als de Neophyr-concentratie onverwacht verandert, moet het

toedieningssysteem op defecten worden gecontroleerd en de

Bewaking van de vorming van methemoglobine (MetHb

Na inhalatie zijn methemoglobine en nitraat de uiteindelijke

asgeborenen en baby's hebben vergeleken met volwass

methemoglobineconcentratie in het bloed worden bewaakt

De MetHb-concentratie moet binnen 1 uur na de start van de

behandeling met Neophyr worden bepaald met behulp van ee

nemoglobine en MetHb. Bij een MetHb > 2.5% moet de dosis

stijgt als de concentratie bij de eerste bepaling laag is, is het

raadzaam de MetHb-meting om de 12 tot 24 uur te herhaler

methemoglobinefractie tot een niveau stijgt waarbij adequate

stikstofmonoxide is voor ziekenhuispersoneel vastgelegd in

arbeidswetgeving. Deze limiet is in de meeste Europese landen

25 nom gedurende 8 uur (30 mg/m3), de overeenkomstige limiet

voor NO₂ is 2-3 ppm (4-6 mg/m3). Extrapolatie van deze limieten

verstandig is de atmosferische NO₂-concentratie lager dan 1.5 ppr

naar intensive-careafdelingen waar geïnhaleerd NO gedurende

24 uur kan worden toegediend, leidt tot de conclusie dat het

Hier volgen de belangrijkste aspecten die bij het trainen van

Aansluitingen op de gascilinder en het beademingscircui

wordt begonnen, om te garanderen dat het systeem goed

• Controleprocedure vóór gebruik (een reeks stappen die moeten

worden uitgevoerd vlak voordat met de behandeling van een pati

• Het apparaat instellen op de juiste toe te dienen concentratie van

• Het instellen van de boven- en ondergrenzen voor alarmen op de

Het gebruik van het reservesysteem voor handmatige toediening

• Procedures voor het correct verwisselen van gascilinders en het

Procedures voor maandelijkse controle van het functioneren van

Pasgeborenen waarvan bekend is dat ze een rechts-links-hartshunt

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor hulpstof.

Voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van blootstelling tijdens

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Installeer afvangsystemen op ventilatieapparatuur om de

Neem luchtmonsters wanneer therapeuten worden getraind in

omgeving hoger zijn geworden dan de in de arbeidswetgeving

Voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van het per ongeluk

pontane lekkage van stikstofmonoxide uit een gascilinder komt

dankzii de uitputtende controles in de vulruimten zeer zelden voor.

Er kan per ongeluk gas ontsnappen als de cilinder een zodanig

zware val maakt dat het ventiel beschadigd is en gas ontsnap

Het volgende wordt aanbevolen om bovenstaande te vermijder

egen van een gascilinder en verdere handelingen

• Er kan worden voorzien in draagbare persoonlijke alarmapparaten

iekenhuispersoneel moeten worden behandeld.

functioneert en NO₂ uit het systeem is verwijderd)

Kalibratie van de NO-, NO₂- en O₂-monitoren

of een aanzienliike links-rechts-hartshunt hebben

behandeling met geïnhaleerd Neophyr

uitgeademde lucht van de patiënt op te vangen.

Patiënten met een aangeboren of verworven tekort aan

methemoglobinereductase (MetHb-reductase) of glucose-6

te houden. Continue bewaking van de atmosferische NO₂-

zuurstoftoediening in gevaar kan komen dan dient de dosis Neophy

te worden verlaagd en kan toediening van reductiemiddelen, zoals

uur na aanvang van de behandeling met Neophyr de

Blootstellingslimieten voor ziekenhuispersone

methyleenblauw, worden overwogen.

concentratie is verplicht.

Training in toediening

Juiste opstelling en aansluitinger

NO-, NO₂- en O₂-monitoren

Alarmen voor foutopsporing

fosfaatdehydrogenase (G6PD).

en gebruiken van Neophyr.

roepassing van iNO-behandeling

4.3 Contra-indicaties

methemoglobineconcentratie te worden bepaald. Als de

analysator die correct onderscheid maakt tussen foetaal

reductiemiddelen als methyleenblauw worden overwoge

fundamenteel via de urine uitgescheiden en het hemoglobine wordt

rerlaagde niveaus van MetHb-reductase-activiteit: daarom moet de

verbindingen van stikstofmonoxide die voornamelijk in d

systemische circulatie terechtkomen. Het nitraat wordt

afgebroken door het methemoglobinereductase

altijd < 0.5 ppm. Als de $NO_2 > 0.5$ ppm is, moet het

centratie en/of de FiO2 worden verlaagd.

analysator opnieuw worden geijkt.

patiënt en tijdens reanimatie. De arts moet bij het hoofd van de

behandeling wordt onderbroken of veranderd. Verder moet er een

voorraad reservegascilinders aanwezig zijn om de gascilinder op he

reservesysteem voor toediening van stikstofmonoxide beschikbaar

wakingsapparatuur moet onafhankelijk van de functie van het

alarmen worden ingesteld voor Neophyr (± 2 ppm van de

defecten en de analysator opnieuw worden geijkt.

iiste moment te kunnen verwissel

stikstofmonoxide te kunnen plaatsen.

snel stikstofdioxide (NO₂)

 Als gas per ongeluk ontsnapt, kunnen NO-gaslekken worden opgespoord aan de hand van een kenmerkende oranjebruine kleur en een scherpe zoete en metalige geur. De aanbevolen handelingen zijn het ontruimen van het vertrek en het openen van ramen naai Bij opslag in kasten dient een ventilator te zijn geïnstalleerd die peïnhaleerde Neophyr continu worden gereguleerd in de inhalatietak rechtstreeks op de buitenlucht uitmondt en die een negatieve druk an het circuit vlakbij de patiënt en nabij de tip van de endotracheale 🛾 in de cilinderopslagruimte handhaaft.

vastzetten en controleren of de cilinder stevig vaststaat.

De gascilinders moeten voorzichtig worden gehanteerd, waarbij

Gascilinders mogen uitsluitend worden verplaatst met daarvoor

concentratie lager dan 0,5 ppm te zijn bij een dosering var tube. De concentratie stikstofdioxide (NO₂) en de FiO₂ moeten op • Om werknemers te waarschuwen wanneer per ongeluk gas stikstofmonoxide < 20 ppm. Als op welk moment dan ook de dezelfde plaats worden gereguleerd met behulp van een geijkt en in 👚 ontsnapt, kan het nuttig zijn NO- en N2-bewakingssystemen voor NO₂-concentratie uitstiidt boven 1 ppm. moet de dosis continue bewaking van de NO- en N2-concentratie te installeren in stikstofmonoxide onmiddelliik worden verlaagd. Zie rubriek 4.2 afgesloten ruimten voor opslag van NO-cilinders en vertrekken voor voor informatie over het bewaken van NO₂. mogelijk zijn. Als de concentratie NO2 hoger dan 1 ppm is, moet de 📉 ademhalingszorg (stikstofgas kan de omgevingslucht verdringen NO-donoren: de donorverbindingen van stikstofmonoxide, inclusief en het zuurstofgehalte in de omgeving verlagen). natriumnitroprusside en nitroglycerine, kunnen een additief effect Evaluatie van de behandelrespor op Neophyr hebben wat betreft het risico op het ontstaan van Bii pasqeborenen uit een zwangerschap van > 34 weken met

ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie en klinisch of *Methemoglobine-inductoren:* er bestaat een verhoogd risico op hocardiografisch bewijs van pulmonale hypertensie reageert een deel van de patiënten die met NO voor inhalatie worden behandeld methemoglobinemie als samen met stikstofmonoxid geneesmiddelen worden toegediend die de niet op de behandeling. Het percentage non-responders ligt tussen methemoglobineconcentratie verhogen (bijv alkylnitraten 30% en 45%, afhankelijk van de vooraf vastgestelde waarden voor een gunstige respons. Conventionele responsindicatoren omvatten sulfonamiden en prilocaïne). Geneesmiddelen die de methemoglobineconcentratie verhogen moeten daarom tiidens een toename van de oxvoenatie-index met 20% en/of een daling behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie behoedzaan van de pulmonale arteriële druk met 20%. Bij kinderen is een worden gebruikt lagere respons in oxygenatie aangegeven bij pasgeborenen die neconium hebben geaspireerd. prilocaine oraal, parenteraal of lokaal wordt toegediend Verder is de werkzaamheid van toepassing van NO voor inhalatie bij patiënten met congenitale hernia diaphragmatica niet in De nodige voorzichtigheid dient in acht te worden genomer wanneer tegelijk met Neophyr prilocaïnehoudende geneesmiddeler Als de klinische respons na 4 tot 6 uur toediening van Neophyr Bij toedjening van vasoconstrictoren (almitrine, fenvlefrine)

 Als de toestand van de patiënt blijft verslechteren of als er geen verbetering in de situatie optreedt als gedefinieerd door vooraf stelde criteria dan dient toepassing van een noodsysteem zoals ECMO te worden overwogen, mits dit geïndiceerd en oepasbaar is. Blijvend hoge niveaus van de oxygenatie-ind**ex** (> 20) of de alveolair-arteriële zuurstofgradiënt ($AaO_2 > 600$) na l uur iNO-therapie duiden op de dringende noodzaak om met ECMO-therapie te starter Bij non-respons op de toedjening van Neophyr moet de behandeling worden opgeschort. De behandeling mag echter niet acuut worden onderbroken omdat dit tot verhoging van de ulmonale arteriële druk en/of verslechtering van de oxygenatie eveneens voordoen bij pasgeborenen die geen duidelijke respon

inadequaat wordt geacht, dienen de volgende mogelijkheden te

van het bloed (PaO₂) kan leiden. Beide situaties kunnen zich geëigende procedures worden uitgevoerd om het systeem van NO₂ op behandeling met Neophyr vertonen. Geleidelijk staken van De NO2-concentratie moet zo laag mogelijk worden gehouden en stikstofmonoxide voor inhalatie moet voorzichtig plaatsvinder (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening: Afbouwen). Voor patiënten die naar een ander ziekenhuis worden overgebracht, moet de toevoer van stikstofmonoxide tijdens h transport gegarandeerd zijn om te voorkomen dat de gezondheidstoestand van de patiënt verslechtert als gevolg var een plotselinge onderbreking van de behandeling met Neophyr. Bewaking van de ventrikelfunctie Wat betreft intraventriculaire of interauriculaire communicatie

> veroorzaakt inhalatie van Neop**hyr een toen**ame van de niet bekend. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens links-rechtsshunt door het vasodilaterende effect van het stikstofmonoxide in de longen. De toegenomen pulmonale bloedstroom bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie kan leiden tot cardiale insufficiëntie en het ontstaan van longoedeem. Zorgvuldige bewaking van de cardiale output, de linkeratriumdruk of de pulmonale capillaire wiggendruk is in deze situatie belangrijk. Derhalve wordt aanbevolen vóór Het is niet bekend of Neophyr in de moedermelk wordt pulmonalis of een echocardiografisch onderzoek van de centrale

hemodynamiek uit te voeren. tikstofmonoxide voor inhalatie dient voorzichtig te worden Neophyr worden verlaagd en moet de noodzaak van toediening van gebruikt bij patiënten met een complex hartdefect, waarbij eer hoge druk in de arteria pulmonalis belangrijk is om de circulatie in Hoewel het weinig voorkomt dat de MetHb-concentratie aanzienlijk stand te houden. Stikstofmonoxide voor inhalatie dient eveneens voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een gecompromitteerde Bii volwassenen die een hartoperatie ondergaan, dient binnen éé

linkerventrikelfunctie en een verhoogde pulmonale capillaire druk in de uitgangssituatie omdat deze patiënten een verhoogd risico lopen op hartfalen (bijv. longoedeem). Voor het identificeren van recipiënten van een harttransplantaat bij patiënten met gedilateerde cardiomyopathie draagt intraveneuze behandeling met vasodilatantia en inotrope middelen bij aan betere ulaire compliantie en preventie van verdere toename van de linkszijdige vuldruk als gevolg van toegenomen pulmonale veneuze De maximale limiet voor blootstelling (gemiddelde blootstelling) aan return.

Uit dieronderzoek is gebleken dat NO invloed kan hebben op de hemostase, wat leidt tot een langere bloedingstiid. De gegevens bii menselijke volwassenen zijn tegenstrijdig, en in gerandomiseerde van het aantal bloedingscomplicaties waargenomen. Controle van de bloedingstijd wordt aanbevolen wanneer Neophyr owantitatieve of functionale trombocytenafwijkingen hebben, die

langer dan 24 uur wordt toegediend aan patiënten die een tekort aan stollingsfactoren hebben of die anticoagulantia Staken van de behandeling Toediening van Neophyr mag niet abrupt worden gestaakt omdat dit tot verhoging van de pulmonale arteriële druk en/of verslechtering van de bloedoxygenatie (PaO2) kan leiden

Verslechtering van de oxygenatie en stijging van de pulmonale

Bloed- en lymfestelselaandoeningen loedings- en stofwisselingsstoornissen Hypotensie Verhoogde pulmonale arteriële druk* Ademhalingsstelsel-, borstkas- en Atelectase Lever- en galaandoeninge Verhoogd methemoglobine Hypoxemie * Gegevens uit postmarketing veiligheidssurveillance, symptoom ervaren door personeel in verband met accidentele omgevingsblootstelling * Gegevens uit postmarketing veiligheidssurveillance, effecten in verband met acuut staken van het geneesmiddel en doseringsfouten in verband

behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie, waardoor cardiovasculaire collaps werd bespoedigd arteriële druk kan eveneens optreden bij pasgeborenen zonder duidelijke respons op Neophyr. Afbouwen van stikstofmonoxide voor inhalatie dient voorzichtig te geschieden. Voor patiënten die voor aanvullende behandeling naar een andere instelling worden vervoerd en die door moeten gaan met inhaleren van stikstofmonoxide, dienen voorzieningen te worden getroffen om continue toediening van stikstofmonoxide voor inhalatie tijdens het ransport te garanderen. De arts dient aan het bed toegang te

hebben tot een reservetoedieningssysteem voor stikstofn Vorming van methemoglobin Een groot deel van het geïnhaleerde stikstofmonoxide wordt die het personeel waarschuwen als de concentraties NO of NO₂ in de systemisch geabsorbeerd. De eindproducten van stikstofmonoxide die in de systemische circulatie terechtkomen, zijn voornamelijk methemoglobine en nitraat. De methemoglobineconcentratie in het Vorming van NO₂ In gasmengsels die stikstofmonoxide en 02 bevatten, wordt snel

NO₂ gevormd. Stikstofmonoxide kan op deze wijze ontsteking en

stikstofmonoxide moet worden verlaagd als de concentratie van

beschadiging van de luchtwegen veroorzaken. De dosis

NO₂ boven 0,5 ppm uitstijgt.

Een overdosis Neophyr manifesteert zich in de vorm van verhoging van het methemoglobine en het NO₂. Een verhoogd NO₂ kan acute longschade veroorzaken. Een verhoogd methemoglobine verlaagt ngsvermogen van de circulatie. In klinische onderzoeken zijn NO_2 -concentraties > 3 ppm of methemoglobineconcentraties > 7% behandeld door de dosis iNO te verlagen of de toediening van iNO te staken. Methemoglobinemie die niet verdwijnt na verlaging van de dosis o staken van de behandeling, kan worden behandeld met

Behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie kan een verhooad

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

intraveneuze vitamine C. intraveneus methyleenblauw of bloedtransfusie, afhankelijk van de klinische situatie. 5.1 Farmacodynamische eigenschappen Farmacotherapeutische categorie: andere producten voor beademingssystemen, ATC-code R07AX01. Stikstofmonoxide is een verbinding die door vele lichaamscellen

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen wordt geproduceerd. Het verslapt de gladde vaatspieren door zich 6.5 Aard en inhoud van de verpakking te binden aan het haem-deel van quanvlaatcyclase in het cytosol. Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Een klinisc significante interactie met andere geneesmiddelen die bii de

beschadiging veroorzaken. Er zijn eveneens gegevens uit

prostacycline en fosfodiësteraseremmers ziin synergistische

tikstofmonoxide voor inhalatie is samen met tolazoline, dopamine

dobutamine, steroiden, surfactanten en hogefrequentiebeademing

toegediend zonder dat geneesmiddelinteracties zijn waargenomen.

Gecombineerd gebruik met andere vasodilatatoren (bijv. sildenafil)

additieve effecten op de centrale circulatie, de pulmonale arteriële

cAMP-systeem inwerkenden vasodilatatoren dient behoedzaam te

onderzoek uitgevoerd, maar in klinisch onderzoek bij patiënten die

Het effect van toediening van Neophyr aan zwangere vrouwen is

Neophyr mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij

uitgescheiden. De uitscheiding van Neophyr in melk is niet bij

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om

brupt staken van de toediening van stikstofmonoxide voo

oxygenatie en stijging van de centrale druk en daaropvolgend

vaakst voorkomende bijwerking van het klinisch gebruik van

daling van de systemische bloeddruk. Een reboundreactie is de

In één klinisch onderzoek (NINOS) kwamen de behandelgroepe

bloedingen, graad IV-bloedingen, periventriculaire leukomalacie.

vereen wat betreft de incidentie en ernst van intracraniële

e genoemde bijwerkingen zijn afkomstig uit het CINGRI-

publieke domein en postmarketing veiligheidssurveillance

onderzoek, onderzoek van wetenschappelijke literatuur in het

% van de patiënten die in het CINGRI-onderzoek iNO kregen)

De hiiwerkingen zijn gerubriceerd volgens de MedDRA-freguentie

 $(\geq 1/1.000, < 1/100)$, zelden $(\geq 1/10.000, < 1/1.000)$, zeer zelder

(< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet

nderstaande tabel bevat bijwerkingen die optraden bij ten minste

herseninfarcten, convulsies waarvoor behandeling met

anticonvulsiva nodig was, longbloedingen of maag-

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), soms

Neophyr. Rebound kan zowel vroeg als laat tijdens de behandeling

inhalatie kan reboundreacties veroorzaken: afname van de

dieren bestudeerd. Blootstelling aan stikstofmonoxide dient b

is niet uitgebreid bestudeerd. Beschikbare gegevens duiden op

stikstofmonoxide voor inhalatie met andere op het cGMP- of

Naar interacties met voedingsmiddelen is geen gecontroleerd

stikstofmonoxide voor inhalatie langdurig ambulant kreger

toegediend, zijn dergelijke interacties niet waargenomen

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd

Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend.

ensondersteuning noodzakelijk is.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

dit duidelijk noodzakelijk is, zoals in situaties waarin

mensen tijdens de borstvoeding te worden vermeden

Baby's en opgenomen patiënten: niet van toepassing

Vruchtbaarheid

opgeleverd (zie rubriek 5.3).

machines te bediener

4.8 Bijwerkingen

worden gezien.

Tabel met bijwerkinger

worden bepaald).

druk en de rechterventrikelfunctie. Het combineren van

Experimenteel onderzoek duidt erop dat stikstofmonoxide en oo

stikstofdioxide chemisch kan reageren met het surfactans en de

surfactanseiwitten zonder dat dit bewezen klinische gevolgen

effecten zonder toename van bijwerkingen gerapporteer

Tiidens behandeling met stikstofmonoxide dient de NO₂-

lieronderzoek die duiden op een verhoogde gevoeligheid voor

tweginfecties na blootstelling aan lage NO₂-concentratie

guanylaatcyclase te activeren en de intracellulaire concentraties van cyclisch guanosine-3',5'-monofosfaat te verhogen, me vasodilatatie als gevolg. Wanneer stikstofmonoxide wordt behandeling van ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie worden geïnhaleerd, veroorzaakt het selectieve pulmonale vasodilatatie gebruikt, kan op grond van de beschikbare gegevens niet worden NO blijkt de partiële druk van arterieel zuurstof (PaO₂) te verhogen oor longvaten in beter geventileerde longgebieden te dilatere Zuurstof: in aanwezigheid van zuurstof wordt stikstofmonoxide sne waardoor de pulmonale bloedstroom wordt herverdeeld vanaf geoxideerd tot derivaten die toxisch zijn voor het bronchusepitheel longgebieden met lage ventilatie-perfusieverhoudingen naar gebieden met normale ventilatie-perfusieverhoudingen. voornaamste verbinding die ontstaat en kan luchtwegontsteking en Bij patiënten die een hartoperatie ondergaan, wordt als gevolg va pulmonale vasoconstrictie vaak een verhoging van de pulmonale

> Hierdoor kan de eiectiefractie van het rechter ventrikel toenemen Deze effecten leiden op hun beurt tot verbetering van de ploedcirculatie en van de oxygenatie in de pulmonale circulati Stikstofmonoxide reageert chemisch met zuurstof tot stikstofdioxide. Stikstofmonoxide heeft een ongepaard elektron, wat het molecuul reactief maakt. In biologisch weefsel kan stikstofmonoxide same met superoxide (02-) peroxynitriet vormen, een instabiele verbinding die door verdere redoxreacties weefselschade kan veroorzaken. Bovendien vertoont stikstofmonoxide affiniteit voor metalloproteïnen en kan het ook reageren met SH-groepen in eiwitvormende nitrosylverbindingen. De klinische significantie van de chemische reactiviteit van stikstofmonoxide in weefsel is onbekend. In onderzoeken is gebleken dat stikstofmonoxide reeds oij een concentratie van 1 ppm in de luchtwegen pulmonale farmacodynamische effecten vertoont. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van volgende instructies strikt worden opgevolgd:

noxide de pulmonale vasculaire weerstand selectief

arteriële druk gezien. Aangetoond is dat geïnhaleerd

reduceert en de verhoogde pulmonale arteriële druk reduceert

de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met iNO in alle subgroepen van pediatrische patiënten met persisterende pulmonale hypertensie en andere pulmonale hartziekte (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik) 5.2 Farmacokinetische eigenschappen De farmacokinetiek van stikstofmonoxide is bij volwassenen pestudeerd. Stikstofmonoxide wordt na inhalatie systemisch geabsorbeerd. Het grootste deel hiervan passeert het pulmonale capillairbed, waar het zich bindt aan hemoglobine dat voor 60-100% verzadigd is met zuurstof. Bij deze mate van zuurstofverzadiging bindt stikstofmonoxide zich voornamelijk aar oxyhemoglobine, waarbii methemoglobine en nitraat ontstaan. Bij een lage zuurstofverzadiging kan stikstofmonoxide zich binden aan deoxyhemoglobine, waarbij tijdelijk nitrosylhemoglobine ntstaat, dat na blootstelling aan zuurstof wordt omgezet in stikstofoxiden en methemoglobine. Binnen het pulmonale systeen

kan stikstofmonoxide een combinatie met zuurstof en water

nitraat ontstaan.

aangaan waarbii respectieveliik stikstofdioxide en nitriet ontstaan

die reageren met oxyhemoglobine waarbij methemoglobine en De in de systemische circulatie terechtkomende eindproducten van pnoxide bestaan dus voornamelijk uit methemoglobine en Bij pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie is de aard van methemoglobine onderzocht als functie van tijd en blootstelling aan stikstofmonoxideconcentratie. De methemoglo namen gedurende de eerste 8 uur van blootstelling aan stikstofmonoxide toe. De gemiddelde

ethemoglobineconcentraties bleven in de placebogroep en de 5 ppm- en 20 ppm-iNO-groepen lager dan 1%, maar bereikten ongeveer 5% in de 80 ppm-iNO-groep oglobineconcentraties > 7% werden alleen bereikt bij patiënten die 80 ppm ontvingen; deze vormden 35% van de groep. SOL S.p.A. De gemiddelde tijd waarin bij deze 13 patiënten de maximale methemoglobineconcentratie werd bereikt, was 10 + 9 (SD) uur (mediaan 8 uur), maar bij één patiënt kwam de centratie pas na 40 uur boven 7% Nitraat is geïdentificeerd als de voornaamste

stikstofmonoxidemetaboliet die in de urine wordt uitgescheiden: nitraat is goed voor > 70% van de geïnhaleerde ridedosis. Renale klaring van nitraat uit het plasma vindt plaats met snelheden die de glomerulaire filtratiesnelheid 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoe Effecten die bij knaagdieronderzoek op het gebied van toxiciteit bi

eenmalige en herhaalde dosering werden gezien, werden uitsluitend waargenomen bij blootstellingen die als voldoende hoger dan de maximale blootstelling bij mensen werden beschouwd, wat op weinig relevantie voor klinisch gebruik duidt. Neophyr 1000 ppm mol/mol medicinaal gas, samengepers Toxiciteit is gerelateerd aan anoxie als gevolg van verhoogde 9. DATUM VAN DE EERSTE VERLEN Er is geen onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit In een reeks genotoxiciteitstests is in sommige in vitrotestsystemen mutageen potentieel van stikstofmonoxide aangetoond, in het in-vivosysteem bleek geen clastogeen effect. Dit houdt mogelijk verband met de vorming van mutagene

Datum van eerste vergunning 13/03/2012 (BE) - 01/09/2012 (Lux) renaratiemechanismen. Fen lage incidentie van uteriene Datum van herziening: 10/2013 adenocarcinomen bij ratten na twee jaar dagelijkse blootstelling Datum van goedkeuring: XX/XXXX

aan de aanbevolen menseliike dosis werd voorzichtig als gerelateerd aan de behandeling beschouwd. De betekenis va deze bevindingen voor de kliniek en het potentieel voor effecten op 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen/apparatuur/hulpmiddelen dan die welke vermeld ziin in rubriek 6.6. De volgende materialen mogen niet gebruikt worden met of gebruikt worden voor de toediening van stikstofmonoxide: butylrubber, polyamide en polyurethaan 6.3 Houdbaarheid 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij beware

Alle voorschriften betreffende het hanteren van drukcilinders

Onslag dient plaats te vinden in het ziekenhuis onder toezicht van

specialisten. Gascilinders dienen te worden opgeslagen in goed

geventileerde ruimten of in geventileerde schuren waar de

scilinders beschermd zijn tegen regen en direct zonlicht.

De gascilinders moeten worden bewaard bij een temperatuur

Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en

de geslachtscellen is niet bekend.

6.1 Lijst van hulpstoffen

tussen -10 en +50 °C.

Transport van gascilinders

ontvlambare materialen, vocht, en warmte- of ontstekingsbronne Opslag in de apotheek De gascilinders moeten achter slot en grendel worden bewaard op een goed geventileerde, schone plaats die uitsluitend hestemd is voor de opslag van medicinale gassen. Deze plaats dient een afzonderlijke, speciale faciliteit te hebben voor de opslag van Opslag op medische afdelingen De gascilinder moet op een plaats worden bewaard met geschikte apparatuur die de gascilinder verticaal houdt

De gascilinders moeten worden vervoerd met geschikt materiee ter bescherming tegen het risico van schokken en vallen Wanneer patiënten die met Neophyr worden behandeld tussen of binnen ziekenhuizen worden vervoerd, moeten de gascilinders zodanig stevig worden vastgezet dat ze verticaal blijven staan, niet kunnen vallen en de gastoelevering niet onverhoopt wordt gewijzigd. Eveneens dient speciaal op de bevestiging van de drukregelaar te worden gelet om risico op defecten te vermijden Gebruik Neophyr niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. ie is te vinden op het etiket van de gascilinder. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum

Gascilinders met een capaciteit van 10 en tot 150 bar gevulde gascilinder van 10 liter bevat ongeve

De gascilinders van aluminiumlegering hebben een wit geschilderd Neophyr lichaam en een turkoois geschilderde schouder. De gascilinders zijn voorzien van een roestvrijstalen restdrukkle 225 ppm mol/mol met een specifieke uitgangskoppeling type ISO 5145 (2004). 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en 450 ppm mol/mol 1000 ppm mol/mol Alle apparatuur, inclusief koppelingen, slangen en circuits, die gebruikt wordt voor de toediening van stikstofmonoxide, moet zijn aardigd van materialen die compatibel zijn met het gas.

bevochtiger (droog gas) en 2) van de bevochtiger naar de uitlaat vochtig gas dat NO2 kan bevatten). Uit testen blijkt dat droge noxidemenasels compatibel ziin met de meeste materialen. In aanwezigheid van stikstofdioxide en vocht ontstaat Monoxyde d'azote echter een agressieve atmosfeer. Van metaler constructiematerialen kan alleen roestyrii staal worden aanbevolen Geteste polymeren die kunnen worden gebruikt in systemen voor toediening van stikstofmonoxide, zijn onder meer polyethyleen (PE) Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce Butylrubber, polyamide en polyurethaan mogen niet worden Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire. chloorethyleen, hexafluorpropeen-vinylidencopolymee Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecir en polytetrafluorethyleen zijn uitgebreid gebruikt met zuiver Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donne

Met het oog op corrosie kan het toedieningssysteem in twee zones

worden onderverdeeld: 1) van het gascilinderventiel naar de

stikstofmonoxide en andere corrosieve gassen. Ze werden als nas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même leurs zodanig inert beschouwd dat verder testen niet noodzakelijk was symptômes sont identiques aux vôtres. • Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarque Om alle mogelijke incidenten te voorkomen, moeten de tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin. • controleer vóór gebruik of de apparatuur in goede functionele zet de gascilinders met kettingen of haken stevig in het rek vast Qu'est-ce que Neophyr et dans quel cas est-il utilisé om valincidenten te voorkomen • gebruik geen gascilinders met een druk lager dan 10 ba draai een ventiel nooit abrupt open

 hanteer geen gascilinders waarvan het ventiel niet door een Comment conserver Neophyr beschermkap wordt beschermd Informations supplémentaires • gebruik een specifieke ISO 5145 (2004)-koppeling: nr. 29 I. QU'EST-CE QUE NEOPHYR ET DANS QUEL CAS cifiek NO/N_2 (100 ppm < NO < 1000 ppm) W $30x^2$ 5.2-20.8 DR Neophyr est un mélange gazeux pour inhalation. spoel vóór elk nieuw gebruik de drukregelaar/flowmeter 3 kee Neophyr est un gaz médicinal comprimé composé d'un mélange de met het stikstofmonoxide-stikstofmengsel gaz contenant 225 ppm, 450 ppm ou 1000 ppm mol/mol de een defect ventiel mag niet worden gerepareerd

• de drukregelaar/flowmeter mag niet worden aangedraaid met een tang, omdat dit de pakking kan verbrijzelen en het Quels en sont les usages Neophyr doit être administré exclusivement par des professionnels gshulpmiddel beschadigd kan raken • voer uitgeademde gassen naar buiten af (vermijd ruimten waarin des soins de santé et est strictement réservé à un usage en milieu deze gassen zich kunnen ophopen). Voorafgaand aan gebruik dient te worden gecontroleerd of het vertrek voorzien is van een Neophyr est indiqué dans les situations suivantes adequaat ventilatiesysteem dat gassen bij een ongeluk of lekkage Nouveau-nés, nourrissons, enfants ou adolescents de 0 à 17 ans et adultes qui présentent une pression sanguine élevée au niveau des

 stikstofmonoxide is kleur- en geurloos. Daarom wordt het gebruik poumons en relation avec une intervention de chirurgie cardiaque van een detectiesysteem aanbevolen in alle vertrekken waar het Ce mélange gazeux permet d'améliorer la fonction cardiaque et wordt gebruikt of opgeslagei d'augmenter la circulation du sang dans les poumons. • blootstellingslimieten voor personeel (zie rubriek 4.2 Dosering en Le monoxyde d'azote contenu dans Neophyr est également autorisé wijze van toediening) pour le traitement d'autres pathologies qui ne sont pas mentionnées Instructie voor afvoer van gascilinders dans cette notice. Si vous avez d'autres questions, interrogez votre

Wanneer de gascilinder leeg is, mag deze niet worden weggedaan. médecin ou votre pharmacien. Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald. N'utilisez iamais Neophyr: • Si vous (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient Via Borgazzi 27, 20900 Monza, Italië

êtes allergique (hypersensible) au monoxyde d'azote ou à l'un des autres composants contenus dans Neophyr (voir la rubrique 6 « Informations supplémentaires », qui reprend la liste complète des Neophyr 225 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst: Si l'on vous a dit que vous-même (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient) étiez atteint d'une anomalie de la Neophyr 450 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst: circulation sanguine cardiague.

 Si vous (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient) présentez une déficience congénitale ou acquise en méthémoglobine Neophyr 1000 ppm mol/mol medicinaal gas, samengepers réductase (MetHb réductase) ou en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Neophyr 225 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst: Faites attention avec Neophyr Le monoxyde d'azote inhalé peut ne pas toujours être efficace et Neophyr 450 ppm mol/mol medicinaal gas, samengepers

d'autres traitements peuvent donc se révéler nécessaires pour vous Le monoxyde d'azote inhalé peut influencer la capacité du sang à transporter l'oxygène. Cela sera surveillé par des prélèvements de sang et, si nécessaire, la dose de monoxyde d'azote inhalé pourra être Le monoxyde d'azote peut réagir avec l'oxygène et former du dioxyde d'azote susceptible de provoquer une irritation des voies respiratoires. Votre médecin ou celui de votre enfant surveillera la formation de

dioxyde d'azote et, en cas de valeurs élevées, le traitement pa Neophyr sera aiusté, à savoir diminué en conséquence. Le monoxyde d'azote inhalé peut avoir une influence, certes modérée. sur les plaquettes (composants qui aident le sang à coaguler) et l'apparition de saignements ou d'hématomes doit être surveillée Si vous constatez des signes ou des symptômes susceptibles d'être associés à une hémorragie, vous devez en informer immédiatement Aucun effet du monoxyde d'azote inhalé n'a été démontré chez les nouveau-nés présentant une malformation caractérisée par une formation incomplète du diaphragme appelée « hernie

Chez les nouveau-nés présentant certaines anomalies du cœur que les médecins désignent sous le nom de « malformations cardiagues congénitales », le monoxyde d'azote inhalé peut provoquer une aggravation de la circulation sanguine Neophyr ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés prématurés

Utilisation d'autres médicaments C'est le médecin qui décidera de la nécessité de vous traiter ou de traiter votre enfant simultanément par Neophyr et par d'autres médicaments et qui surveillera étroitement le traitement

Si vous (en tant que patient) ou votre enfant (en tant que patient

diaphragmatique congénitale

prenez ou avez pris ou utilisé récemment un autre médicament, v compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre Certains médicaments peuvent affecter la capacité du sang à transporter l'oxygène. Ce sont notamment la prilocaïne (u anesthésique local utilisé pour soulager la douleur au cours de petites interventions peu douloureuses telles que points de sutures et interventions chirurgicales ou diagnostiques mineures) ou le trinitrate Votre médecin veillera à vérifier que le sang peut transporter

Grossesse et allaitement Neophyr ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, par exemple pour assurer un support vital. L'exposition de la femme au monoxyde d'azote pendant l'allaitement doit être évitée Avant de démarrer le traitement par Neophyr, indiquez à votre médecin si vous êtes enceinte si vous avez un doute sur un éventuel

suffisamment d'oxygène lorsque vous prenez ces médicaments

début de grossesse ou si vous allaitez Le médecin déterminera la dose appropriée de Neophyr et il inistrera Neophyr dans vos poumons ou ceux de votre enfant à l'aide d'un système concu à cet effet. Grâce à la dilution du monoxyde d'azote avec un mélange d'oxygène et d'air immédiatement avant

l'administration, ce système garantit la délivrance de la quantité voulue de monoxyde d'azote Pour votre sécurité ou celle de votre enfant, les systèmes conçus pour l'administration de Neophyr sont associés à des dispositifs qui mesurent en permanence la quantité de monoxyde d'azote, d'oxygène et de dioxyde d'azote (produit chimique résultant de mélange de monoxyde d'azote et d'oxygène) insufflée dans les

Le médecin déterminera la durée du traitement par Neophyr pour yous ou pour votre enfant. Neophyr s'administre à la dose de 10 à 20 ppm (partie par million du

information de l'utilisateur

Gaz médicinal comprimé

s cette notice

monoxyde d'azote.

Comment utiliser Neophyr

ls sont les effets indésirables éventue

250 ppm, 450 ppm, 1000 ppm mol/mol

uelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Neophyr

Si vous avez recu plus de Neophyr que vous n'auriez dû Une trop grande quantité de monoxyde d'azote inhalé peut affecter la capacité du sang à transporter l'oxygène. Cela sera suivi par des prélèvements de sang et, si nécessaire, la dose de Neophyr sera réduite. Il peut s'avérer nécessaire d'administrer des médicaments tels que de la vitamine C ou du bleu de méthylène, ou, en dernier ecours, d'envisager une transfusion sanguine Si yous avez recu trop d'oxygène médicinal, prenez immédiatement contact avec votre médecin, votre pharmacien ou le centre Antipoison (070/245.245)

> e traitement par Neophyr ne doit pas être interrompu brutalement es cas de diminution de la tension artérielle ou d'effet rebond de la pression sanguine dans les poumons ont été constatés lorsque le raitement par Neophyr était interromou brutalement sans réduction progressive préalable de la dose. A la fin du traitement, le médecin diminuera lentement la quantité de Neonhyr administrée, de telle sorte que la circulation dans les

Si vous arrêtez de recevoir Neophy

az que vous ou votre enfant inhalez). La dose maximale est de

0 ppm chez les enfants et de 40 ppm chez les adultes.

n recherchera la plus faible dose efficace.

ar conséquent, l'arrêt du traitement par Neophyr peut prendre un ou Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament. Monoxyde d'azote 225 ppm mol/mol demandez plus d'informations à votre médecin ou à d'autres professionnels des soins de santé.

poumons puisse s'adapter à l'oxygène ou à l'air sans Neophyr.

. QUELS SONT LES EFFET Comme tous les médicaments, Neophyr peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez

tout le monde. médecin surveillera attentivement les éventuels effets ndésirables. Il est peu probable que vous ressentiez vous-même ces effets indésirables. Les effets indésirables très fréquents (qui affectent plus d'un utilisateur sur 10) en association avec le traitement par Neophyr son

 faible numération plaquettaire, concentration de potassium anormalement basse dans le sang (hypokaliémie), faible tensio artérielle, noumon sans air ou collabé, quantités anormalement élevées de pigment biliaire (bilirubine) dans le sang. es effets indésirables qui peuvent être observés mais dont la

fréquence est indéterminée (fréquence impossible à estimer sur la

base des données disponibles) sont : Hypertension rebond dans les poumons (augmentation de la ression artérielle pulmonaire) et trop faible quantité d'oxygène dans le sang (désaturation en oxygène/hypoxémie) proyoguée par l'arrêt brutal du traitement, augmentation du taux sanguin de éthémoglobine, réduisant par conséquent la capacité de transport • L'exposition accidentelle à du monoxyde d'azote présent dans l'air 4.2 Posologie et mode d'administration

de la bouteille de gaz, peut provoquer des maux de tête. Si vous ressentez des maux de tête lorsque vous êtes à proximité de votre enfant traité par Neophyr, informez-en immédiatement le Si yous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si yous doit être limitée aux services de réanimation et soins intensifs présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice. veuillez en informer votre médecin Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament,

demandez plus d'informations à votre médecin ou à d'autres professionnels des soins de santé. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Le traitement par Neophyr doit être utilisé et manipulé exclusiver

par du personnel hospitalier Les bouteilles de Neophyr doivent être stockées en toute sécurité. de manière à éviter les chutes et le risque de blessures corporelles Neophyr doit être utilisé et administré uniquement par du personnel spécialement formé à son utilisation et à sa manipulation.

monoxyde d'azote gazeux.

au dernier jour du mois.

Oue contient Neophy

environ 1.77 kg de gaz.

La substance active est le monoxyde d'azote

teilles de gaz d'une capacité de 10 l

Elles sont équipées d'un robinet à pression résiduelle en acier

Neophyr 225 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : BE415633

Neophyr 450 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : BE415642

eophyr 1000 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : BE415651

Neophyr 225 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : 2012090081

Ce médicament est autorisé dans les États membres de

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée

'Espace Économique Européen sous les noms suivants :

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

SOL S.p.A. - Via Borgazzi 27, 20900 Monza, Italie

SOL S.p.A. - Via Borgazzi 27, 20900 Monza, Italie

Médicament soumis à prescription médicale

Belgique : Neophyr

Pays-Bas: Neophy

est 10/2013

Rovaume-Uni : Neophyr

Allemagne : Neophyr

Numéros d'Autorisation de mise sur le marché

L'autre composant est de l'azote

ne ogive peinte en bleu turquoise

Toutes les réglementations relatives à la manipulation de bouteilles sous pression doivent être respectées. Le stockage est surveillé par des spécialistes à l'hôpital. Les pouteilles de gaz doivent être entreposées dans un local bien ventilé ou dans un entrepôt ventilé et être protégées de la pluie et du avonnement solaire direct. Les bouteilles doivent être entreposées à une température comprise

Les bouteilles doivent être protégées de tout risque de choc ou de chute, des matériaux oxydants ou inflammables, de humidité, des sources de chaleur ou d'ignition Conservation au sein de la pharmacie hospitalière

exclusivement réservé à l'entreposage de gaz médicinaux, bier ventilé, propre et fermé à clé. Ce local de stockage doit inclure un emplacement spécifique réservé à l'entreposage des bouteilles de Conservation au sein du service médical

Les bouteilles de gaz doivent être installées dans un local disposant d'un équipement approprié permettant de les entreposer en position Ne pas jeter la bouteille de gaz vide. Les bouteilles de gaz vides seront collectées par le fournisseur.

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un local

Ne pas utiliser Neophyr après la date de péremption mentionnée sur 'étiquette de la bouteille de gaz. La date d'expiration fait référence l'arrêt de la circulation extracorporelle. Ou'est-ce que Neophyr et contenu de l'emballage extérieur

durées de traitement usuelles sont de 24 à 48 heures Une bouteille de gaz de 10 litres remplis jusqu'à 150 bars contient Les bouteilles en alliage d'aluminium ont un corps peint en blanc et

noxydable, munies d'un raccord de sortie spécifique de type ISO Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Neophyr 450 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé: 2012090082 pour certaines populations particulières telles que les patients Neophyr 1000 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé: 2012090083 souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique ou les patients gériatriques. Dès lors, la prudence est de riqueur parmi ces La sécurité et l'efficacité du monoxyde d'azote en inhalation

nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines n'ont pas été établies, aussi aucune recommandation (posologie ne peut être préconisée Mode d'administration Pour inhalation.

Les modalités d'administration de Neophyr sont susceptibles de modifier le profil de toxicité de ce médicament. Se conformer aux recommandations d'administration. Le monoxyde d'azote est normalement administré aux patients en inhalation par ventilation mécanique après dilution avec un mélange oxygène/air au moyen d'un dispositif d'administration de monoxyde

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Neophyr 225 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé

Neophyr 450 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé

Neophyr 1000 ppm mol/mol, gaz médicinal comprim

Pour le monoxyde d'azote (NO) 225 ppm mol/mol

Pour le monoxyde d'azote (NO) 1000 ppm mol/mol

Monoxyde d'azote (NO) 1 ml dans Azote (N2) 999 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

• pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle

cardio-thoraciques dans lesquels une formation adaptée à

d'un anesthésiste ou d'un spécialiste en soins intensifs.

ulmonaire périopératoire dans le cadre de la chirurgie cardiaq

adolescents âgés de 0 à 17 ans, dans le but de diminuer de manière

sélective la pression artérielle pulmonaire pour améliorer la fonction

chez l'adulte et chez les nouveau-nés, nourrissons, enfants et

1500 I de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.

Pour le monoxyde d'azote (NO) 450 ppm mol/mo

Monoxyde d'azote 450 ppm mol/mo

Gaz médicinal comprimé.

4 DONNÉES CLINIQUI

4.1 Indications thérapeutiques

traitements adaptés, est indiqué:

continu du NO₂ doit être assuré.

ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire

Gaz incolore et inodore.

Monoxyde d'azote 1000 ppm mol/mol.

Chez les enfants et adultes dont la pression sanguine est élevée dan les poumons en relation avec une intervention de chirurgie Neophyr cardiaque. Neophyr est généralement administré pendant 24 à 48 heures. Cependant, le traitement par Neophyr peut durer plus Gaz médicinal comprimé

> endotrachéale. La concentration en dioxyde d'azote (NO₂) et la F doivent également être régulées au même endroit au moyen d'ur appareil de monitorage étalonné et bénéficiant de l'homologation C La concentration en NO₂ dans le mélange inhalé doit être la plus faible possible. Si la concentration en NO₂ dépasse 1 ppm, la dose o Neophyr et/ou la FiO₂ doivent être réduites après exclusion de tou dysfonctionnement potentiel du système d'administration. Pour la sécurité du patient, il est nécessaire de configurer des alarmes appropriées pour le Neophyr (± 2 ppm de la dose prescrite le NO₂ (maximum 1 ppm) et la FiO₂ (\pm 0.05). En cas de variation inattendue de la concentration en Neophyr. le système d'administration doit être vérifié pour identifier un éventuel dysfonctionnement et l'analyseur doit être réétalonné. La pression dans la b**outeille de ga**z contenant le Neophyr doit être contrôlée de manière à permettre le remplacement de la bouteille sans interruption ou modification du traitement. Une réserve d bouteilles de gaz doit également être prévue pour permettre le Monoxyde d'azote (NO) 0,225 ml dans Azote (N2) 999,775 ml. remplacement au moment voulu. En cas de panne du système ou de coupure de courant, une Monoxyde d'azote (NO) 0,450 ml dans Azote (N2) 999,55 ml

d'azote homologué pour utilisation clinique conformément au

Le NO doit être correctement mélangé aux autres gaz dans le circui

de ventilation. Il est conseillé de réduire autant que possible le temps

d'oxydation toxiques dans le gaz inhalé. Il est dès lors recommande

Le système d'administration doit délivrer une concentration constant

de contact entre le monoxyde d'azote et l'oxygène dans le circui

inspiratoire afin de limiter le risque de formation de produits

d'administrer la dilution de monoxyde d'azote dans la portior

de Neophyr inhalable, indépendamment de l'équipement de

Pour éviter des erreurs de dosage, la concentration de Neophyr

du circuit, à proximité du patient et de l'extrémité de la sonde

inhalée doit être régulée en permanence dans la portion inspiratoir

ventilation et de la modalité de ventilation utilisés

inspiratoire du circuit de ventilation, au-delà de l'humidificateu

normes de la Communauté européenne (portant le label CE).

L'administration endotrachéale directe sans dilution est

muqueuse se trouvant en contact avec le gaz.

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie jusqu'à 150 bars fournit indépendante du fonctionnement du dispositif d'administration Le traitement par Neophyr doit être disponible pour la ventilation mécanique et manuelle, au cours du transport du patient et au cour de la réanimation. Le médecin doit pouvoir accéder à proximité de la tête du patient pour mettre en place un système d'administration de monoxyde d'azote de secours Monitorage de la formation de dioxyde d'azote Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'O2. Neophyr, en association avec une ventilation assistée et d'autres L'oxyde d'azote, lorsqu'il réagit avec l'oxygène, donne naissance à d dioxyde d'azote (NO₂) en quantités variables en fonction des concentrations en NO et en O2. Le NO2 est un gaz toxique qui peut

provoquer une réaction inflammatoire au niveau des voies

respiratoires : c'est la raison pour laquelle sa formation doit être

Immédiatement avant le début du traitement chez chaque patient, il

alimentation électrique de secours par pile et un système de secou

pour l'administration de monoxyde d'azote doivent être disponibles

L'alimentation électrique de l'équipement de monitorage doit être

est nécessaire de mettre en œuvre les procédures appropriées pou purger le système du NO₂. La concentration en NO₂ doit toujours demeurer aussi faible que ambiant, par exemple suite à une fuite au niveau de l'équipement ou <u>Hypertension artérielle pulmonaire dans le cadre de la chirurgie</u> ossible et être en permanence < 0.5 ppm. Si la concentration e NO_2 est > 0.5 ppm. le système d'administration doit être vérifié pour Toute prescription de monoxyde d'azote doit être supervisée par un identifier un éventuel dysfonctionnement, l'analyseur de NO2 doit êti médecin expérimenté en anesthésie-réanimation et soins intensifs réétalonné et, si possible, la concentration en Neophyr et/ou la FiO₂ dans le domaine de la chirurgie cardio-thoracique. La prescription doivent être diminuées. En cas de variation inattendue de la concentration en Neophyr, le système d'administration doit être vérifié pour identifier un éventuel l'utilisation d'un système d'administration de monoxyde d'azote es dysfonctionnement et l'analyseur doit être réétalonné assurée. Neophyr doit être administré uniquement sur prescription Monitorage de la formation de méthémoglobine (MetHb

Après inhalation, les dérivés finaux du monoxyde d'azote qui

parviennent dans la circulation systémique sont principalement de

MetHb soit peu fréquente dans la mesure où ce taux est faible lors d

oxygénation tissulaire. la dose de Neophyr doit être diminuée et

La limite maximale d'exposition (exposition movenne) du personnel

travail et est de 25 ppm durant une période de 8 heures (30 mg/m3

et la limite correspondante pour le NO₂ est de 2 à 3 ppm (4 à 6 mg

en inhalation peut être administré durant une période de 24 heures, i

Un monitorage continu de la concentration atmosphérique en NO2 est

est prudent de maintenir la concentration atmosphérique en NO2

Formation des utilisateurs à l'administration de monoxyde

Les principaux éléments pour la formation du personnel hospitalie

• Installation de la bouteille de gaz et branchement au circuit de

Procédure de contrôle des vérifications à effectuer avant utilisation

(série d'actions à effectuer avant la mise en route du traitement de

Réglage du dispositif pour l'administration du monoxyde d'azote à

correctement et que le circuit est purgé de toute trace de NO₂)

Réglage des moniteurs NO, NO₂ et O₂ pour les seuils d'alerte

Utilisation du système d'administration manuelle de secours

hospitalier au monoxyde d'azote a été fixée par la législation du

Limites d'exposition pour le personnel hospitalie

La posologie est déterminée en fonction de la situation médicale du méthémoglobine et des nitrates. Les nitrates sont principalemen excrétés par voie urinaire et la méthémoglobine est réduite par la n raison du risque p**otentiel** de formation de NO₂, un monitorage méthémoglobine réductase. Les nouveau-nés et les nourrissons présentent un niveau d'activi typertension artérielle pulmonaire dans le cadre de la chirurgie de la MetHb réductase inférieur à celui des adultes : par conséquen les concentrations sanguines en méthémoglobine doivent être contrôlées. Le taux de MetHb doit être mesuré dans l'heure qui sui l'instauration du traitement au Neophyr au moyen d'un analyseur qu

doit être envisagée.

au-dessous de 1,5 ppm

sont les suivants

nstallation et branchemer

respiration du patient ventilé

la concentration adapté

suivie attentivement.

Neophyr doit être utilisé uniquement après optimisation des movens thérapeutiques conventionnels. Neophyr doit être administré sous surveillance étroite de l'état hémodynamique et de l'oxygénation distingue efficacement l'hémoglobine fœtale de la MetHb. Si la MetHb est > 2,5 %, la dose de Neophyr doit être réduite et on sanguine du patient. évaluera la nécessité d'administrer des agents réducteurs comme l Nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés bleu de méthylène. Bien qu'une augmentation importante du taux d

de 0 à 17 ans La dose initiale préconisée dans cette tranche d'âge est de 10 ppm (parties par million) de gaz inhalé. Si l'effet clinique obtenu n'est pas premier dosage, il est conseillé de répéter ensuite le dosage de la

suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 20 ppm. Il convient Dans le cadre de la chirurgie cardiaque chez des patients adultes, le d'administrer la dose minimale efficace en essayant, si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique le taux de méthémoglobine doit être mesuré dans l'heure qui suit le début du traitement par Neophyr. Si la fraction de méthémoglobine permettent, de diminuer la dose jusqu'à 5 ppm. Les données cliniques disponibles permettant d'étaver cette dose dans la tranche d'âge de 12 à 17 ans sont limitées l'administration d'un agent réducteur tel que le bleu de méthylène

La dose initiale préconisée chez l'adulte est de 20 ppm (parties pa million) de gaz inhalé. Si l'effet clinique obtenu n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 40 ppm. Il convient d'administrer la dose minimale efficace en essayant, si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique le permettent, de diminuer la dose jusqu'à 5 ppm. Les effets du monoxyde d'azote inhalé sont rapides : la baisse de la m3) dans la majorité des pays européens. Lors de l'extrapolation de pression artérielle pulmonaire et l'amélioration de l'oxygénation sont ces limites à des unités de soins intensifs au sein desquelles du NO

servées dans les 5 à 20 minutes qui suivent. En cas de réponse insuffisante, la dose peut être augmentée après un minimum de On envisagera l'arrêt du traitement si l'on ne constate pas d'effet physiologique satisfaisant après une durée de traitement de

Le traitement peut être instauré à tout moment en périopératoire afin de diminuer la pression vasculaire pulmonaire. **ors des études cli**niques, le traitement débutait souvent avan Le monoxyde d'azote inhalé a été administré pendant des périodes

Les tentatives de sevrage de Neophyr doivent débuter dès que l'état hémodynamique est stabilisé et de façon conjointe avec la suppression de l'assistance respiratoire et des traitements inotropes. Le traitement par monoxyde d'azote inhalé doit être interrompu de manière progressive et par étapes. L'administration sera diminuée graduellement jusqu'à la dose de 1 ppm, qui sera maintenue pendant 30 minutes sous étroite surveillance de la pression systémique et de la pression centrale avant son

Le sevrage doit être tenté au moins toutes les 12 heures lorsque l'état clinique du patient est stable à une faible dose de Neophyr. Un sevrage trop rapide du traitement au monoxyde d'azote inhalé entraîne un risque d'effet rebond se traduisant par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire conduisant à une déstabilisation de l'état hémodynamique.

Informations supplémentaires concernant les population Il n'existe aucune information significative permettant d'émettre des ecommandations concernant un éventuel ajustement de la dose

inhalation de Neophyr et de l'utilisation de Neophyr de recueillir l'air expiré par le patient.

 Respecter les procédures de travail standard lors de la préparation Mettre en place des systèmes de capture sur les ventilateurs afin Prélever des échantillons d'air lors de la formation des thérapeute à l'administration d'un traitement par inhalation de NO. On peut éventuellement fournir des systèmes d'alarme individuels portables qui alertent le personnel si les concentrations

• Calibration des moniteurs NO. NO2 et O2 4.3 Contre-indications shunt sanguin droite-gauche ou souffrant d'un shunt gauche-droite Patients souffrant de déficience congénitale ou acquise en méthémoglobine réductase (MetHb réductase) ou en glucose-6phosphate déshydrogénase (G6PD) Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

environnementales de NO ou de NO₂ augmentent au-delà des limites de sécurité professionnelle

 Procédures pour l'échange correct des bouteilles de gaz et du Alarmes en cas de défaillance Procédures mensuelles de contrôle des performances du système • Nouveau-nés présentant une dépendance connue vis-à-vis d'un

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Précautions visant à éviter l'exposition lors de traitement pa

Précautions visant à éviter la vidange accidentelle des bouteilles de gaz et actions à entreprendre le cas échéant Une fuite spontanée de monoxyde d'azote au départ d'une bouteille de gaz est très rare en raison des contrôles approfondis effectués dans les zones de remplissage. Un reiet accidentel peut survenir si la bouteille tombe de telle manière que le robinet est endommagé et

monitorage continu des concentrations en NO et en N2 dans les zones

ambiant et réduire la concentration en oxygène dans

Evaluation de la réponse au traitement

d'aspiration de méconium.

respiratoires lors d'exposition à de faible concentrations de NO₂. Au cours du traitement au monoxyde d'azote, la concentration en une augmentation de la pression artérielle pulmonaire due à la vasoconstriction pulmonaire est fréquemment observée. Il a été qu'une fuite se produit. Pour éviter ce problème NO_2 doit être < 0,5 ppm pour un intervalle posologique < 20 ppm de Le personnel hospitalier doit veiller en permanence à ce que les monoxyde d'azote. Si, à un moment donné, la concentration en NO₂ démontré que le monoxyde d'azote inhalé réduisait de manièr bouteilles de gaz soient entreposées verticalement et solidement dépasse 1 ppm. la dose de monoxyde d'azote doit être fixées, de manière à éviter qu'elles ne tombent ou se renversent. immédiatement réduite. Se reporter aux informations relatives au pulmonaire élevée. Cela peut augmenter la fraction d'éjection

monitorage du NO₂ à la rubrique 4.2. • Les bouteilles de gaz doivent être manipulées avec précaution, en évitant de les soumettre à des chocs violents ou de les laisser tomber Donneurs de NO : Les composés chimiques donneurs de monoxyde d'azote, notamment le nitroprussiate de sodium et la nitroglycérine, • Ne déplacer les bouteilles de gaz qu'au moyen d'un véhicule et peuvent exercer un effet additif à celui de Neophyr en termes de d'équipement de type et de taille appropriés pour cet usage.

• En cas de rejet accidentel, une fuite de NO gazeux peut être Inducteurs de la méthémoglobine : Il existe un risque accru de détectée par une coloration orange-brune caractéristique et une forte loppement de méthémoglobinémie en cas d'administration odeur douceâtre et métallique. Les actions recommandées sont concomitante de médicaments qui augmentent la concentration e d'évacuer le local et d'ouvrir les fenêtres donnant sur l'extérieur. méthémoglobine (par exemple nitrates d'alkyle, sulfamides et En cas de stockage dans un meuble ou un placard, un ventilateur prilocaïne) et de monoxyde d'azote. Par conséquent, les avec évacuation directe à l'extérieur doit être installé afin de maintenir médicaments qui augmentent le taux de méthémoglobine doivent une pression négative dans la zone de stockage des bouteilles. être utilisés avec prudence lors d'un traitement au monoxyde • L'installation de systèmes de monitorage du NO et du N2 pour le

d'azote inhalé.

d'entreposage des bouteilles de gaz contenant du NO et dans les La prilocaïne, qu'elle soit administrée en préparations orales parentérales ou topiques, peut entrainer une méthémoglobinémi salles de soins respiratoires afin d'alerter le personnel en cas de rejet La prudence est de mise lorsque Neophyr est administré de facon accidentel peut s'avérer utile (l'azote gazeux peut déplacer l'air concomitante avec des médicaments contenant de la prilocaïne. Des effets synergiques ont été signalés lors d'administration de vasoconstricteurs (almitrine, phényléphrine), de prostacyclines et d'inhibiteurs de la phosphodiestérase, sans augmentation des effets Parmi les nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 34 semaines présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des

Les données disponibles semblent indiquer des effets additifs sur la

performances du ventricule droit. La prudence est recommandée er

cas d'utilisation concomitante du monoxyde d'azote inhalé avec

Bien qu'il n'y ait pas eu d'études contrôlées, aucune interaction ave

des aliments n'a été constatée lors des essais cliniques chez des

Les effets de l'administration de Neophyr chez la femme enceinte

ne sont pas connus. Les études animales sont insuffisantes (voir

animaux. L'exposition de la femme au monoxyde d'azote pendant

erruption brutale de l'administration de monoxyde d'azote inhalé

peut provoquer un effet rebond à l'origine d'une diminution de

Dans une étude clinique (NINOS), l'incidence et la sévérité des

la convention MedDRA en matière de fréquence : très fréquent

 $/1.000 \, \text{à} < 1/100 \, \text{)}$: rare (> $1/10.000 \, \text{à} < 1/1.000 \, \text{)}$: très rare

(< 1/10 000) : fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la

Troubles du métabolisme et de la nutrition Hypokaliémie

par la circulation sanguine. Lors des études cliniques, la détection

d'une concentration de NO₂ supérieure à 3 ppm ou la survenue

d'une méthémoglobinémie supérieure à 7% ont évolué

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits destinés au

Le monoxyde d'azote est un composé produit par de nombreuses

vasculaires en se liant à la portion hémique de la quanylate-cyclase

cyclique, entraînant une vasodilatation. Le monoxyde d'azote inhalé

Le monoxyde d'azote inhalé semble accroître la pression partielle de

ncentrations intracellulaires de guanosine 3',5'-monophosphate

cellules de l'organisme. Il induit la relaxation des muscles lisses

seront envisagées en fonction de l'état clinique.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

système respiratoire, code ATC: R07AX01.

induit une vasodilatation pulmonaire sélective.

10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fre

Classe de systèmes d'organes

Affections du système nerveux

Affections hépatobiliaires

Affections hématologiques et du système

Affections respiratoires, thoraciques et

niveau IV. leucomalacie périventriculaire, infarctus cérébral,

événements suivants - hémorragie intracrânienne, hémorragie de

systémique ayant pour conséquence une chute tensionelle. L'effe

rebond est l'effet indésirable qui survient le plus fréquemment lors

de l'utilisation clinique de Neophyr. Il peut être observé aussi bien en

l'oxygénation et d'une aug**mentation** de la pression artérielle

Neophyr ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de

d'autres vasodilatateurs agissant sur la GMPc et l'AMPc.

patients sous administration ambulatoire prolongée.

Il n'a pas été réalisé d'étude spécifique sur la fécondité.

Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu

On ignore si Neophyr passes dans le lait maternel humain.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

l'allaitement doit être évitée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

début qu'en fin de traitement.

circulation pulmonaire, la pression artérielle pulmonaire et les

risque de développement de méthémoglobinémie

monoxyde d'azote inhalé a été utilisé en association avec de la ignes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension pulmonai tolazoline, de la dopamine, de la dobutamine, des stéroïdes, des une certaine proportion des patients traités par inhalation de NO ne surfactants et une ventilation à haute fréquence sans qu'aucune répondent pas à ce traitement. La proportion de non-répondeurs varie entre 30 et 45 % en fonction des valeurs cliniques prédéfinies pour Des études expérimentales suggèrent que le monoxyde d'azote, d une réponse favorable. Les indicateurs de réponse classiques son même que le dioxyde d'azote, est susceptible de présenter une notamment une augmentation de 20 % de l'indice d'oxygénation réaction chimique avec le surfactant et ses protéines, cela sans et/ou une réduction de 20 % de la pression artérielle pulmonaire. conséguence clinique démontré Chez les nourrissons, on a constaté une moins bonne réponse en L'utilisation concomitante avec d'autres vasodilatateurs (par ermes d'oxygénation chez les nouveau-nés souffrant de syndrome exemple le sildénafil) n'a pas fait l'objet d'études approfondies

Par ailleurs, l'efficacité de l'administration de NO par inhalation chez les patients atteints de hernie diaphragmatique congénitale n'a pas été établie lors des essais cliniques. Si la réponse clinique est considérée comme insuffisante après 4 à 6 heures d'administration de Neophyr, il convient d'envisager les possibilités suivantes

• Si l'état du patient continue à se détériorer ou si l'on ne constate aucune amélioration, la situation avant été définie par des critères préétablis, on envisagera le recours à un système de secours tel qu'une oxygénation extracorporelle, si une telle option est indiquée et est possible. Un indice d'oxygénation qui demeure élevé en permanence (> 20) ou un gradient d'oxygène alvéolaire-artériel $AaO_2 > 600$) après 4 heures de traitement au NO en inhalation ndique la nécessité d'instaurer de toute urgence un traitement pa oxygénation extracorporelle. • En cas d'absence de réponse à l'administration de Neophyr, le

traitement doit être suspendu, mais ne peut pas être arrêté prutalement en raison du risque de provoquer une augmentation de l pression artérielle pulmonaire (PAP) et/ou une détérioration de l'oxygénation du sang (PaO₂). Ces deux situations peuvent également survenir chez les nouveau-nés qui ne présentent pas de réponse manifeste à un traitement au Neophyr. L'arrêt progressif de l'inhalation L'excrétion de Neophyr dans le lait **n'a p**as été étudiée chez les de monoxyde d'azote doit se faire avec prudence (voir rubrique 1.2 Posologie et mode d'administration : Sevrage). Dans le cas des patients qui doivent être transférés vers un autre
 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser établissement hospitalier, la fourniture de monoxyde d'azote doit être des machines assurée au cours du transfert du patient afin d'éviter une détérioration Nourrissons et patients hospitalisés : Sans objet

de son état de santé consécutive à une interruption brutale du

Monitorage de la fonction ventriculaire En cas de communication interventriculaire ou interauriculaire 'inhalation de Neophyr engendre une augmentation du shui

aitement au Neophy

gauche-droit consécutive à l'effet vasodilatateur du monoxyde d'azote au niveau des poumons. L'augmentation du débit sanguin pulmonaire chez les patients présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche peut mener à une insuffisance cardiaque et à l'apparition d'un cedème pulmonaire. Un monitorage attentif du débit cardiaque, de la pression auriculaire gauche ou de la pression capillaire pulmonaire est indispensable dan une telle situation. Il est par conséquent recommandé de procéder avant l'administration monoxyde d'azote, à un cathétérisme de

convulsions nécessitant un traitement anticonvulsivant, hémorragie intra-pulmonaire ou hémorragie gastro-intestinale - étaient l'artère pulmonaire ou à un examen échocardiographique de similaires parmi les différents groupes traités. l'hémodynamique centrale Tableau des effets indésirables Le monoxyde d'azote inhalé doit être utilisé avec prudence chez les effets indésirables mentionnés sont issus de l'étude CINRGI, des patients présentant une malformation cardiaque multiple, chez qui données scientifiques disponibles dans le domaine public et des une pression artérielle élevée au niveau de l'artère pulmonaire est données de pharmacovigilance depuis la commercialisation (le

Le monoxyde d'azote inhalé doit également être utilisé avec prudence tableau ci-après reprend les effets indésirables survenus chez au chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est altérée et la moins 5 % des patients recevant du monoxyde d'azote inhalé dans pression capillaire pulmonaire (PCP) de base est élevée car ils le cadre de l'étude CINRGI). Les effets indésirables sont cités selon euvent présenter un risque accru de développer une insuffisance cardiaque (par exemple œdème pulmonaire). Pour identifier les candidats à une transplantation cardiague parmi les patients souffrant de cardiomyopathie dilatée, un vasodilatateur base des données disponibles) intraveineux et un traitement inotrope contribuent à une meilleure compliance ventriculaire et empêchent une élévation supplémenta des pressions de remplissage du cœur gauche suite à un retour

Monitorage de l'hémostase Des tests sur animaux ont démontré que le NO est suscentible d'interagir avec l'hémostase et d'induire une augmentation du temps de saignement. Les données chez des sujets humains adultes sont contradictoires et on n'a pas observé d'augmentation de la fréquence de complications hémorragiques importantes lors des études randomisées et contrôlées portant sur des nouveau-nés. Un monitorage du temps de saignement est recommandé lors d'administration de Neophyr pendant plus de 24 heures à des patients qui présentent des anomalies numériques ou fonctionnell des plaquettes, une déficience en certains facteurs de la coaquiation ou qui sont sous traitement anticoaquiant.

Interruption du traitement L'administration de Neophyr ne doit pas être interrompue brutalement | * Données de pharmacovigilance, symptômes rapportés depuis la commercialisation chez le personnel soignant exposé accidentellement

veineux pulmonaire plus important

en raison du risque d'augmentation de la pression artérielle oulmonaire (PAP) et/ou de la diminution de l'oxygénation artérielle (PaO₂). Une dégradation de l'oxygénation et une élévation de la PAP peuvent également survenir chez les nouveau-nés chez qui il n'a pas été observé de réponse clinique suite à l'administration de Neophyr. Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être effectué avec précaution. En cas de transfert de patients traités par monoxyde d'azote inhalé vers un autre centre de soins, il conviendra de s'assurer 4.9 Surdosage du maintien d'une administration continue de monoxyde d'azote inhalé durant le transport. Le médecin doit avoir accès à un système Un surdosage de Neophyr entraîne une augmentation des taux de de secours pour administration du monoxyde d'azote au chevet du

Une proportion importante du monoxyde d'azote administré par

Formation de méthémoglobin

inhalation est absorbée par voie systémique. Les composés terminaux du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont principalement la méthémoglobine et les nitrates. La concentration en En cas de persistance d'une méthémoglobinémie malgré la En cas de persistance d'une méthémoglobinémie malgré la méthémoglobine dans le sang doit être surveillée (voir rubrique 4.2) Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges

gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (0₂), ce qui peut provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies espiratoires. La dose de monoxyde d'azote administrée devra être réduite si la concentration de dioxyde d'azote dépasse 0,5 ppm. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Sur la base des données

disponibles, une interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'insuffisance respiratoire ne peut être exclue. Oxygène: En présence d'oxygène, le monoxyde d'azote s'oxyde rapidement pour donner naissance à des dérivés toxiques pour

l'épithélium des bronchioles et les membranes alvéolo-capillaires.

Le dioxyde d'azote (NO₂) est le principal composé qui se forme et les zones les mieux ventilées du poumon, redistribuant ainsi le débit peut provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies sanquin pulmonaire des régions du poumon présentant un rapport respiratoires. Il existe également des données chez l'animal qui ventilation/perfusion (V/Q) faible vers les régions présentant un rapport suggèrent une sensibilité accrue aux infections des voies Chez les patients subissant une intervention de chirurgie cardiaque.

réactions d'oxydoréduction. De plus, le monoxyde d'azote possède

une affinité pour les métalloprotéines ; il peut également réagir aver

Les conséquences cliniques de la réactivité chimique du monoxyde

d'azote dans les tissus ne sont pas connues. Les études montrent que

le monoxyde d'azote exerce un effet pharmacodynamique pulmonair

'Agence européenne du médicament (EMA) a accordé une dérogation

lorsqu'il est présent à des concentrations aussi faibles que 1 ppm

à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec du

d'autres maladies cardiaques pulmonaires. Voir la rubrique 4.2 pou

NOi dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique des

sujets atteints d'hypertension artérielle pulmonaire persistante e

La pharmacocinétique du monoxyde d'azote a été étudiée chez

entre 60 % et 100 %. A ce niveau de saturation en oxygène, le

pour donner naissance à de la méthémoglobine et à des nitrates.

intermédiaire, la nitrosylhémoglobine, qui se dégrade en oxydes

système pulmonaire, le monoxyde d'azote peut se combiner à

d'azote et en méthémoglobine au contact de l'oxygène. Au sein du

se fixer à la désoxyhémoglobine pour former un composé

la méthémoglobine et des nitrates.

pas excédé 7 % en 40 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

résultant de taux élevés de méthémoglobine.

adulte. Après inhalation, le monoxyde d'azote est absorbé par voie

systémique. La plus grande partie franchit la barrière alvéolo-capillaire

et se combine à l'hémoglobine dont la saturation en oxygène se situe

Lorsque la saturation en oxygène est faible, le monoxyde d'azote peut

xygène et à de l'eau pour donner naissance à du dioxyde d'azote

à des nitrates, qui réagissent avec l'oxyhémoglobine pour produire de

Ainsi, les principaux métabolites du monoxyde d'azote retrouvés dans

Le sort de la méthémoglobine a été étudié en fonction du temps et de

centrations de méthémoglobine ont augmenté au cours de

la circulation systémique sont de la méthémoglobine et des nitrates

la concentration d'exposition au monoxyde d'azote, chez les

Les concentrations movennes de méthémoglobine sont restées

inférieures à 1 % dans le groupe placebo et dans les groupes NOi

5 ppm et 20 ppm, mais elles atteignaient environ 5 % dans le group

NOi 80 ppm. Des concentrations de méthémoglobine > 7 % ont été

atteintes uniquement chez les patients recevant 80 ppm, où elles

représentaient 35 % des cas. Le temps moyen pour atteindre la

Les nitrates ont été identifiés comme le métabolite principal du

dose de monoxyde d'azote inhalée. Les nitrates sont éliminés du

Les effets observés lors des études de toxicité de dose unique et

d'administration répétée chez les rongeurs ne l'ont été qu'à des

chez l'homme, ce qui ne donne que peu de justification à leur

Une batterie de tests de génotoxicité ont démontré un potentiel

vitro et l'absence d'effet clastogène dans le système in vivo.

mécanismes de réparation de l'ADN. Une faible incidence

d'adénocarcinomes utérins observés chez les rats après une

ans a été envisagée comme pouvant être liée au traitement.

sur les cellules germinales ne sont pas connues

Fréquent Fréquence indéterminée

Maux de tête*

Pression artérielle pulmonaire élevée**

Elévation de la méthémoglobine, Hypoxémie**

extrapolation en utilisation clinique. La toxicité est liée à l'anoxie

expositions suffisamment supérieures à l'exposition maximale testé

Il n'y a pas eu d'études de toxicité sur les fonctions de reproduction et

mutagène du monoxyde d'azote dans certains systèmes de test in

mutagènes, à des altérations de l'ADN ou à une perturbation des

La signification clinique de ces observations et la potentialité d'effets

plasma par les reins à des taux avoisinant le taux de filtration

ncentration maximale de méthémoglobine a été de 10 ± 9 (DS)

heures (médiane: 8 heures) chez ces 13 patients, mais un patient n'a

monoxvde d'azote excrété dans l'urine, représentant > 70 % de la

nouveau-nés présentant une insuffisance respiratoire.

8 premières heures d'exposition au monoxyde d'azote.

des recommandations concernant l'utilisation pédiatrique.

les groupes SH des protéines et former des composés nitrosylés.

du dioxyde d'azote.

dans les voies aériennes

Transport des bouteilles de gaz sélective la résistance vasculaire pulmonaire et la pression artérielle approprié afin de les protéger contre les chocs et les chutes. Durant es transferts, entre hôpitaux ou dans le même hôpital, des patient ventriculaire droite. Ces effets entraînent à leur tour une circulation traités par Neophyr, les bouteilles de gaz doivent être arrimées sanguine et une oxygénation accrues dans la circulation pulmonair solidement de manière à les maintenir en position verticale, à évite e monoxyde d'azote réagit chimiquement avec l'oxygène pour former. e risque de chute ou une modification intempestive du débit. nonoxyde d'azote possède un électron libre rendant la molécule réactive. Dans les tissus biologiques, le monoxyde d'azote réagit ave l'anion superoxyde $(O_2$ -), pour former le peroxynitrite, un composé instable susceptible d'entraîner des lésions tissulaires en générant des

Une attention particulière doit également être accordée à la fixation du manomètre afin d'éviter les risques de dysfonctionnement Ne pas utiliser Neophyr après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette de la bouteille de gaz. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois. 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Bouteilles de gaz d'une capacité de 10 l.

Une bouteille de gaz de 10 litres remplis jusqu'à 150 bars contien environ 1.77 kg de gaz Les bouteilles en alliage d'aluminium ont un corps peint en blanc et une ogive peinte en bleu turquoise. Elles sont équipées d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable, munies d'un raccord de sortie spécifique de type ISO 5145 (2004). 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout l'équipement, y compris les raccords, les canalisations et les circuits, utilisé pour administrer le monoxyde d'azote doit être à base de matériaux compatibles avec le gaz. Concernant le risque corrosion, le système d'administration peut être divisé en deux zones : 1) du robinet de la bouteille de gaz à l'humidificateur (gaz sec) et 2) de l'humidificateur à l'orifice de ventilation (gaz humide susceptible de contenir du NO2). Les études montrent que les mélanges secs de NO peuvent être utilisés avec la plupart des matériaux. Cependant, le dioxyde d'azote en présence d'humidité crée une atmosphère agressive. Parmi les matériaux métalliques de constitution, seul l'acier inoxydable peut être recommandé. Les polymères testés qui peuvent être utilisés dans les systèmes d'administration de monoxyde d'azote incluent le polyéthylène (PE et le polypropylène (PP). Le caoutchouc butylique, le polyamide et le polyuréthane ne doivent pas être utilisés.

Le polytrifluorochloroéthylène, le copolymère hexafluoropropèneinylidène et le polytétrafluoréthylène ont été largement utilisés avec u monoxyde d'azote pur et avec d'autres gaz corrosifs. Ils sont considérés comme suffisamment inertes pour que des études spécifiques ne soient pas requises. Afin d'éviter tout incident, les instructions suivantes doivent

être strictement respectées : • s'assurer que l'équipement est en bon état avant usage • fixer solidement les bouteilles de gaz dans le support à l'aide de chaînes ou de crochet afin d'éviter toute chute accidentelle ne pas utiliser si la pression à l'intérieur de la bouteille est inférieure à 10 bars ne jamais ouvrir brutalement un robinet

• ne pas manipuler une bouteille dont le robinet n'est pas protég

par un capuchon Utiliser un raccord spécifique de type ISO 514

2004) : n° 29 spécial pour NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15.2-20.8 DR avant chaque usage, purger à 3 reprises le manodétendeur par le mélange azote-monoxyde d'azote • ne pas tenter de réparer un robinet défectueux ne pas serrer le manodétendeur avec des pinces car cela pourrait écraser le joint et endommager le dispositif d'administration évacuer à l'extérieur le gaz expiré (éviter les endroits où il risque de s'accumuler). Avant usage, s'assurer que le local dispose d'un

système de ventilation approprié pour évacuer les gaz en cas d'accident ou de fuite accidentelle. • comme le monoxyde d'azote est incolore et inodore, il est nmandé d'utiliser un système de détection dans tous les locaux où il est susceptible d'être utilisé ou entreposé Limites d'exposition pour le personnel hospitalier (voir la rubrique 4.2 : Posologie et voie d'administration

Ne pas jeter la bouteille de gaz vide. Les bouteilles de gaz vides seront collectées par le fournisseur. '. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE S

Instruction pour l'élimination de la bouteille de gaz

SOL S.p.A. - via Borgazzi 27, 20900 Monza, Italie ISATION DE MISE SUR L Neophyr 225 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : BE415633

Neophyr 450 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : BE415642 Neophyr 1000 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : BE415651 Neophyr 225 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : 2012090081 Neophyr 450 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : 2012090082 Neophyr 1000 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : 2012090083

9. DATE DE PREMIÈRE AL Date de première autorisation 13/03/2012 (BE) - 01/09/2012 (Lux) D. DATE DE MISE À JOUR/D'AF

Date de mise à jour: 10/2013 Date d'approbation du texte: xx/xxxx nformation für den anwender

Neophyr

Gas zur medizinischen Anwendung druckverdichtet

250 ppm, 450 ppm, 1000 ppm mol/mol Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Neophyr langsam reduzieren, damit der Blutkreislauf in den Lungen Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen. Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

sich allmählich an Sauerstoff/Luft ohne Neophyr anpassen kann Es kann also 1–2 Tage dauern, bis Sie bzw. Ihr Kind die Neophyr handlung abgeschlossen haben Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden. venn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie. Wie alle Arzneimittel kann Neophyr Nebenwirkungen haben, die aber Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken die nicht in dieser

nicht bei jedem auftreten müssen. Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt Es ist nicht wahrscheinlich, dass Sie diese Nebenwirkungen verspüren werden. (betrifft mehr als 1 von 10 Patienten) zählen: Niedrige Anzahl von Blutplättchen, ungewöhnlich geringe Konzentration von Kalzium (Hypokalämie) im Blut, niedriger Blutdruck, uftleere oder kollabierte Lunge, ungewöhnlich hohe Mengen an

> Zu den Nebenwirkungen, die auftreten können, deren Häufigkei jedoch nicht bekannt ist (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbarer Daten nicht abschätzbar), zähler Rebound-Reaktionen mit hohem Blutdruck in der Lunge (erhöhte Druck in der Pulmonalarterie) und reduzierter Sauerstoffgehalt des jung/Hypoxämie) aufgrund von plötzlicher Absetzen der Behandlung, erhöhte Konzentration von Methämoglobin. die die Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes verringert. naebung, beispielsweise bei einer Undichtigkeit im Zylinder oder

virkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie angegeben sind. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben. fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. herunterfallen und Schaden anrichten können. Neophyr sollte nur von Mitarbeitern verwendet und verabreich werden, die im Umgang mit Neophyr besonders geschult sind.

Alle Anweisungen zur Handhabung von Druckbehältnissen müssen Die Lagerung wird von den im Krankenhaus dafür zuständige Personen überwacht. Die Druckbehältnisse sind in aut belüfteten Räumen oder in belüfteten Schuppen aufzubewahren, wo sie vor

+50 °C gelagert werden. Druckbehältnisse vor Stößen, Umfallen, oxidierenden un entflammbaren Materialien, Feuchtigkeit und Wärme- oder Zündauellen schützen Lagerung in der Apotheke

Die Druckbehältnisse sind an einem Ort zu lagern, der ausschließlic für die Lagerung medizinischer Gase vorgesehen ist sowie gut getrennter, spezieller Platz für die Lagerung von Druckbehältnisser mit Stickstoffmonoxid vorhanden sein agerung in der medizinischen Abteilun Die Druckbehältnisse sollten in einem Bereich aufbewahrt werden, in

Blutergüssen. Wenn Sie Zeichen oder Symptome feststellen, die mit dem eine geeignete Ausstattung für ihre stehende Lagerung vorhanden ist. Leere Druckbehältnisse nicht in den Abfall entsorgen. Leere

Eine Wirkung von inhaliertem Stickstoffmonoxid bei Neugeborenen Druckbehältnisse werden vom Lieferanten eingesammelt. mit nicht vollständig ausgebildetem Zwerchfell (einer sogenannten Sie dürfen das Neophyr nach dem auf dem Etikett angegebene Verfalldatum (hinter EXP) nicht mehr anwenden. Das Verfalldatu Bei Neugeborenen mit bestimmten angeborenen Fehlbildungen des bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats Herzens kann inhaliertes Stickstoffmonoxid eine Verschlechterung Was Neophyr enthält

 Der Wirkstoff ist Stickstoffmono Neophyr sollte bei Frühgeborenen mit einem Alter von weniger als Der sonstige Bestandteil ist Stickstof Wie Neonhyr aussieht und Inhalt der Packung Druckbehältnisse mit 10 Litern Fassungsvermög

> Körper und eine türkisfarbene Schulter. Sie sind mit einem Restdruckventil aus Edelstahl ausgestattet, das einen externen Anschluss gemäß ISO 5145 (2004) aufweist. Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es Pharmazeutischer Unternehmer SOL S.p.A. Via Borgazzi 27, 20900 Monza, Italien schmerzhaften Eingriffen wie dem Vernähen einer Wunde oder bei SOL S.p.A.

Vereinigtes Königreich: Neophyr

von einer Million) verabreicht (Höchstdosis bei Kindern 20 ppm und **Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Neophyr 225 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung. Neophyr 450 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung. druckverdichtet: BE415642 Neophyr 1000 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung,

Stickstoffmonoxid zugeführt wird, indem Neophyr unmittelbar vor der Verschreibungspflichtig Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen sterreich: Neophyr Belgien: Neophyr Deutschland: Neophyr

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wird zur Inhalation eingesetzt Die Verabreichungsweise von Neophyr kann das Toxizitätspro des Arzneimittels beeinflussen. Die Anweisungen zur Verabreichung müssen befolgt werden.

Stickstoffmonoxid wird dem Patienten üblicherweise über eir künstliches Beatmungssystem nach Verdünnung mit einem Sauerstoff-/Luftgemisch unter Verwendung eines gemäß EU-Richtlinien zugelassenen Systems (mit CE-Kennzeichen) fü die Abgabe von Stickstoffmonoxid verabreicht. Eine direkte endotracheale Anwendung ohne Verdünnung ist wegen des Risikos einer lokalen Läsion der Schleimhaut beim Kontakt mit dem Gas kontraindiziert NO muss im Kreislauf des Beatmungsgeräts korrekt mit andere Gasen vermischt werden. Es ist ratsam, die Dauer des Kontakts zwischen Stickstoffmonoxid und Sauerstoff im inspiratorischer

in den inspiratorischen Teil des Beatmungsgerätekreislaufs hinter dem Befeuchter einzuleiten. Unabhängig vom benutzten Beatmungsgerät muss das Abgabesystem eine konstante Konzentration von Neophyr-Inhalationsgas bereitstellen. Um Dosierungsfehler zu vermeiden, muss die Konzentration des inhalierten Neophyr kontinuierlich im inspiratorischen Teil des Beatmungskreislaufs nahe am Patienten und der Spitzes des Endotrachealtubus reguliert werden. An der gleichen Stelle muss auch die Konzentration von Stickstoffdioxid (NO₂) und FiO₂ mithilfe kalibrierter und zugelassener (CE-Kennzeichen) Überwachungsgeräte reguliert werden Die Konzentration von NO₂ im inhalierten Gasgemisch muss so niedrig wie möglich sein. Wenn die Konzentration des NO₂ 1 ppm übersteigt, müssen die Dosis von Neophyr und/oder FiO₂ reduziert werden, wobei vorher jegliche Fehlfunktion des Abaabesvstems auszuschließen ist.

eil des Kreislaufs möglichst kurz zu halten, um das Risiko für die

minimieren. Es wird empfohlen, das verdünnte Stickstoffmonoxio

Wenn eine unerwartete Änderung in der Konzentration von Neophyr auftritt, muss das Abgabesystem auf Fehler überprüf und der Analysator neu kalibriert werden. Der Druck im Neophyr-Druckbehältnis muss überwacht werden, damit ein frühzeitiger Ersatz des Druckbehältnisses ohne unbeabsichtigte Therapieunterbrechung oder -änderung möglich ist. Es müssen Ersatzdruckbehältnisse für den Wechsel im aneten Moment bereitstehen. ir den Fall eines Systemausfalls oder einer Unterbrechung dei Stromversorgung müssen eine Notstromversorgung sowie ein weiteres Stickstoffmonoxidabgabesystem als Reserve vorhanden sein. Das Überwachungsgerät muss an eine Stromversorgung angeschlossen sein, die von der Funktion des Abgabegeräts

Wiederbelebung zur Verfügung stehen. Der Arzt muss Zugang zum Konf des Patienten haben um ein Reserve-Ahnahesyste für Stickstoffmonoxid anzulegen Überwachung der Stickstoffdioxidbildur die Stickstoffmonoxid und O₂ enthalten.

Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren in Verbindung mit einer Herzoperation, um selektiv den pulmonal-arteriellen Druck zu senken sowie die gespült werden. NO₂-Konzentration muss so niedrig wie möglich gehalten werden. Sie muss immer unter 0,5 ppm liegen. Steigt die

> NO₂-Konzentration über 0.5 ppm, muss das Abgabesystem au eine Fehlfunktion untersucht, das NO2 -Analysengerät erneut kalibriert und Neophyr und/oder FiO₂ reduziert werden (wenn Tritt eine unerwartete Veränderung der Neophyr-Konzentration auf, muss das Abgabesystem auf eine Fehlfunktion untersucht und das Analysengerät erneut kalibriert werder Überwachung der Bildung von Methämoglobin (MetHl

vorrangig Methämoglobin und Nitrat. Das Nitrat wird vor allem über das Harnsystem ausgeschieden, und das Methämoglobin Bei Neugeborenen und Säuglingen ist die MetHb-Reduktase-Aktivität im Vergleich zu Erwachsenen geringer. Deswegen muss die Methämoglobin-Konzentration im Blut überwacht werden. binwert muss innerhalb einer Stunde nach Beginn der Neophyr-Therapie mithilfe eines Analysengerätes gemessen werden, das zuverlässig zwischen fötalem olobin und Methämoglobin unterscheiden kann. Liegt er bei > 2,5 %, muss die Neophyr-Dosis reduziert werden und die Anwendung von reduzierenden Wirkstoffen wie Methylenblau sollte in Betracht gezogen werden. Obwohl der

Methämoglobinwert gewöhnlich nicht signifikant ansteigt, wenn die erste Messung niedrig war, sollten die Messungen des Methämoglobinwerts vorsichtshalber alle 12–24 Stunden wiederholt werden. Erwachsenen, die sich einer Herzoperation unterziehen, muss der Methämoglobinwert innerhalb einer Stunde nach Beginn der Neophyr-Therapie gemessen werden. Steigt der Anteil an Methämoglobin auf einen Wert, der potenziell eine adäquate offzufuhr beeinträchtigt, ist die Neophyr-Dosis zu senker

stationen, wo eine NO-Inhalation über 24 Stunden

 Checkliste vor der Anwendung (eine Anzahl von Schritten, die ittelbar vor Beginn bei jedem Patienten erforderlich sind, un sicherzustellen, dass das System ordnungsgemäß arbeitet und dass NO₂ aus dem System herausgespült wird) instellung des Geräts auf die korrekte Konzentration des zu

verabreichenden Stickstoffmonoxids Einstellung der Überwachungsgeräte für NO. NO2 und O2 für hohe und niedrige Alarmgrenzen Verwendung des manuellen Reserve-Abgabesystems • Verfahren für den korrekten Austausch der Druckbehältnisse und des Spülsystems

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für ntsmaßnahmen zur Expositionsvermeidung während

einer Neophyr-Inhalationstherapi

Luft des Patienten installiert seir

(SOP) anzuwenden.

schnell zur Bildung von NO2 kommt, können Entzündungen und chädigungen der Atemwege ausgelöst werden. Di Stickstoffmonoxid-Dosis muss reduziert werden, wenn die Bei Vorbereitung und Einsatz von Neophyr sind Standardverfahrer Konzentration von Nitrogendioxid 0.5 ppm übersteigt. Am Beatmungsgerät sollten Auffangsysteme für die ausgeatmete 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkunger Bei der Schulung des Personals f
ür den Einsatz von

Bildung von NO₂

Abschnitt 4.2.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen urchgeführt. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die bei der Behandlung von hypoxisch respiratorischer Insuffizienz angewendet werden, kann daher auf der Grundlage der vorliegenden Daten nicht ausgeschlossen Sauerstoff: Zusammen mit Sauerstoff bildet Stickstoffmonoxid sehr

schnell Abbauprodukte, die toxisch für das Bronchienepithel und die alveolokapilläre Membran sind. Die dabei gebildete Hauptkomponente ist NO2: sie kann Entzündungen und Schädigungen der Atemwege hervorrufen. Tierversuche haben auf eine erhöhte Anfälligkeit für Atemwegsinfektionen nach NO₂-Exposition in geringen Konzentrationen hingewiesen. Während der Behandlung mit Stickstoffmonoxid in einer NO-Dosierung von < Bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen, kommt es 20 ppm muss die Konzentration von $NO_2 < 0.5$ ppm liegen. Wenn die NO2-Konzentration zu irgendeinem Zeitpunkt 1 ppm überschreitet muss die Stickstoffmonoxid-Dosis sofort reduziert werden. Siehe auch Informationen zur Überwachung von NO₂ in

Da es in Gasgemischen, die Stickstoffmonoxid und O2 enthalten.

NO-Donatoren: Stickstoffmonoxid-Donatoren, einschließlich Nitroprussidnatrium und Nitroglyzerin, können zusammen mit Neophyr das Risiko erhöhen, eine Methämoglobinämie zu Methämoglobin-Verstärker: Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Methämoglobinämie, wenn Arzneimittel, die die Methämoglobin-

Konzentration erhöhen (wie Alkvlnitrate, Sulphonamide und Prilocain), zusammen mit Stickstoffmonoxid verabreicht werden Deswegen müssen Arzneimittel, die die Methämoalobin-Konzentration erhöhen, während einer iNO-Therapie mit Vorsicht eingesetzt werden. Prilocain kann oral, parenteral oder topisch verabreicht eine Methämoglobinämie verursachen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Neophyr gleichzeitig mit Arzneimitteln, die Prilocain enthalten, verabreicht wird Es ist über Synergieeffekte bei der gleichzeitigen Verabreichung

von Vasokonstriktion (Almitrin, Phenylephrin), Prostacyclin und Phosphodiesterase-Inhibitoren berichtet worden, ohne dass die Nebenwirkungen verstärkt wurden. nhaliertes Stickstoffmonoxid wurde zusammen mit Tolazolin, Dopamin, Dobutamin, Steroiden, Surfactants und Hochfrequenzbeatmung eingesetzt, ohne dass Arzneimittel-Nechselwirkungen beobachtet wurden. /ersuche haben gezeigt, dass Stickstoffmonoxid und auch Stickstoffdioxid ohne nachweisliche klinische Auswirkunger

Die kombinierte Anwendung mit anderen Vasodilatatorei (z. B. Sildenafil) wurde nicht umfassend untersucht Die vorliegenden Daten legen additive Wirkungen auf den zentralen Kreislauf, den Pulmonalarteriendruck und die Leistungsfähigkeit des rechten Ventrikels nahe. Bei Anwendung von inhaliertem Stickstoffmonoxid in Kombination mit anderen Vasodilatatoren, die auf das cGMP- oder cAMP-System wirken, ist Vorsicht geboten. Zwar sind keine kontrollierten Studien durchgeführt worden, abe klinischen Studien mit Patienten, denen Stickstoffmonoxi

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln aufgetreten. 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Fertilität Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführ Schwangerschaft

respiratorischer Insuffizienz in Abhängigkeit von der Zeit und ist unbekannt. Die Daten aus Tierversuchen sind nicht ausreichend Stickstoffmonoxidexpositionskonzentration untersucht worden (siehe Abschnitt 5.3). Methämoglobinkonzentrationen erhöhen sich in den ersten Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Neophyr sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet Methämoglobinwerte blieben in der Placebogruppe und in der werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich, beispielsweise in lebensbedrohlichen Situationen.

Tierversuchen erforscht worden. Während der Stillzeit sollte die Anwendung von Stickstoffmonoxid vermieden werden. Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Säuglinge und stationäre Krankenhauspatienten: Nicht zutreffend 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils Ein plötzlicher Abbruch der Gabe von inhaliertem Stickstoffmonoxid kann Rebound-Reaktionen, eine verschlechterte Sauerstoffversorgung und eine Erhöhung des zentralen Drucks mit anschießendem Rückgang des systemischen Blutdrucks bewirken. Rebound-Reaktionen sind die häufigsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit dem klinischen Einsatz von Neophyr. Rebound-Reaktionen können in den frühen wie in den spätere Stadien der Behandlung beobachtet werden.

In einer klinischen Studie (NINOS) waren sich die Behandlungsgruppen ähnlich im Hinblick auf die Häufigkeit und Schwere von intrakraniellen Blutungen, Blutungen Stufe IV, periventrikulärer Leukomalazie, Hirninfarkt, epileptischen Anfäller die eine antikonvulsive Therapie nötig machen, pulmonalen oder gastrointestinalen Blutungen.

Tabelle der Nebenwirkunger Die aufgeführten Nebenwirkungen sind der CINRGI-Studie. der öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Literatur und der stehende Tabelle zeigt Reaktionen, die bei mindestens 5 % der der Nebenwirkungen ist gemäß MedDRA-Konvention angegeben: sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100 bis < 1/10), gelegentlich $(\geq 1/1.000 \text{ bis} < 1/100)$, selten $(\geq 1/10.000 \text{ bis} < 1/1.000)$, sehr

klinischer Situation mit intravenösem Vitamin C. intravenösem Methylenblau oder einer Bluttransfusion behandelt werder 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Atemwegsprodukte ATC-Code R07AX01

Bildet sich eine Methämoglobinämie nicht von selbst nach

Reduzierung oder Abbrechen der Therapie zurück, kann ie nach

Stickstoffmonoxid ist eine Verbindung, die von vielen Körperzelle

nehildet werden kann. Es relaxiert die glatte Gefäßmuskulatur

der intrazellulären Konzentrationen von zyklischem Guanosii

3'.5'-Monophosphat, was dann zur Vasodilatation führt. Das

durch Bindung an die Hämeinheit der zytosolischen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

6.3 Dauer der Haltbarkei

Alle Anweisungen zur Handhabung von Druckbehältnissen müssen Die Lagerung wird von den im Krankenhaus dafür zuständige Personen überwacht. Die Druckbehältnisse sind in aut belüfteter Räumen oder in belüfteten Schuppen aufzubewahren, wo sie vo Regen und direkter Sonneneinstrahlung geschützt sind

Die Druckbehältnisse müssen bei Temperaturen zwischen -10 und +50 °C gelagert werden. Guanylatzyklase, Aktivierung der Guanylatzyklase und Erhöhung Druckbehältnisse vor Stößen, Umfallen, oxidierenden und entflammbaren Materialien, Feuchtigkeit und Wärme- ode Zündauellen schützen. Lagerung in der Apotheke Druckbehältnisse sind an einem Ort zu lagern, der

Einatmen von Stickstoffmonoxid bewirkt eine selektive pulmonale iNO scheint den Partialdruck des arteriellen Sauerstoffs (PaO2) ausschließlich für die Lagerung medizinischer Gase vorgesehen ist durch Dilatation der Pulmonalgefäße in den besser ventilierten sowie gut belüftet, sauber und abschließbar ist. An diesem Lagerort Bereichen der Lunge zu erhöhen. Es leitet dabei den pulmonaler sollte ein getrennter, spezieller Platz für die Lagerung vor

Perfusion-(V/O)-Quotienten zu Bereichen mit normalen Quotiente aufgrund einer pulmonalen Vasokonstriktion häufig zu einer unahme des Pulmonalarteriendrucks. Inhaliertes Stickstoffmonoxid vermindert nachgewiesenermaßen selektiv den pulmonalen Gefäßwiderstand und senkt den erhöhten ılmonalarteriendruck. Dadurch kann sich die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion erhöhen Diese Wirkungen wiederum führen zu einer verbesserten Blutzirkulation und Oxygenierung im Lungenkreislauf. tickstoffmonoxid geht mit Sauerstoff eine chemische Reaktion

ınter Bildung von Stickstoffdioxid ein. Stickstoffmonoxid besitzt ein ungebundenes Elektron, das das Molekül reaktionsfähig macht. In biologischem Gewebe kann Stickstoffmonoxid mit Superoxid (O_2 -) Peroxynitrit bilden, eine instabile Verbindung, die durch weitere Redoxreaktionen Gewebeschäden hervorrufen kann. Außerdem hat Stickstoffmonoxid eine Affinität zu Metalloproteinen und kann benso mit Sulfhydryl-Gruppen in Proteinen reagieren und Nitrosylverbindungen bilden. Die klinische Bedeutung de chemischen Reaktivität von Stickstoffmonoxid im Gewebe ist nicht bekannt. Studien zeigen, dass Stickstoffmonoxid bei

Lungenwirkungen ausüht Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die Pflicht zur Einreichung von Studienergebnissen zu iNO bei Neugeborenen und Säuglingen, Kindern und Jugendlichen für alle Untergruppe pädiatrischer Patienten mit persistierender pulmonaler Hype aufgehoben. Siehe Abschnitt 4.2 zur Verwendung bei

Stickstoffdioxid bzw. Nitrit bilden. Diese interagieren mit

Oxyhämoglobin und bilden Methämoglobin und Nitrat.

Methämoglobin-Disposition ist an Neugeborenen mi

Daher sind die Endprodukte von Stickstoffmonoxid, die in de

8 Stunden nach der Stickstoffmonoxidexposition. Die mittlerer

oglobinwerte von > 7 % traten nur bei Patienten de

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Stickstoffmonoxid wurden an Erwachsenen untersucht. Stickstoffmonoxid wird nach chemisch mit dem Surfactant und seinen Proteinen reagieren dem Einatmen systemisch absorbiert. Der größte Teil durchquert das pulmonale Kapillarbett, wo es Verbindungen mit 60-100%ig sauerstoffgesättigtem Hämoglobin eingeht. Bei diesem Niveau de Sauerstoffsättigung geht Stickstoffmonoxid vorwiegen Verbindungen mit Oxyhämoglobin ein und bildet so Methämoglobin und Nitrat. Bei niedriger Sauerstoffsättigung kann Stickstoffmonoxid eine Verbindung mit Desoxyhäm eingehen und bildet so übergangsweise Nitrosylhämoglob welches dann bei Exposition mit Sauerstoff in Stickstoffoxide und Methämoglobin umgewandelt wird. Im Lungensystem kann Stickstoffmonoxid sich mit Sauerstoff oder Wasser verbinden und

ambulant über längere Zeit verabreicht wurde, sind keine

Die Auswirkungen einer Anwendung von Neophyr bei Schwangeren

Es ist nicht bekannt, ob Neophyr beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Exkretion von Neophyr in die Muttermilch ist nicht in

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die

lauptmetabolit. Er steht für > 70 % der inhalierten Stickstoffmonoxid-Dosis. Das Nitrat im Plasma wird über di Nieren ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate liegt knapp unter

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Wirkungen in Toxizitätsstudien mit Einzel- und Mehrfachdosei wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als hinreichend über gelten, sodass die Relevanz für die klinische Anwendung gering ist. Die Toxizität steht im Zusammenhang mit einer durch einen erhöhten Methämoglobinspiegel verursachten Anoxie Entwicklung durchgeführt.

Mit einer Reihe genotoxischer Tests wurde das mutagene Potenzial von Stickstoffmonoxid in einigen In-vitro-Testsystemen und keine klastogene Wirkung im In-vivo-System nachgewieser Dies ist möglicherweise auf die Bildung mutagener Nitrosamine. DNA-Veränderungen oder eine Behinderung der DNA-

> druckverdichtet: BE41565 druckverdichtet: 2012090082 druckverdichtet: 2012090083 Datum der Erteilung der Zulassung: 13/03/2012 (BE) – 01/09/2012 (Lux)

sokonstriktion und Hypoxämie beobachtet worden, die einen Herz-Kreislauf-Versagen herbeiführen könner Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile Die Behandlung mit inhaliertem Stickstoffmonoxid kann einen Anstieg des Methämoglobinspiegels bewirken

4.9 Überdosierung

6.2 Inkompatibilitäter

Folgende Materialien dürfen nicht benutzt werden und sollten in keinem Ausrüstungsteil/Gerät vorhanden sein, das

Druckbehältnisse werden vom Lieferanten eingesammelt eparaturmechanismen zurückzuführen. Eine geringe Inzidenz SOL S.p.A. - Via Borgazzi, 27 - 20900 Monza, Italiei von Uterus-Adenokarzinomen bei Ratten nach zweijährige täglicher Exposition gegenüber der empfohlenen Dosis beim Menschen wurde vorläufig als behandlungsbezogen eingestuf druckverdichtet: BE415633 druckverdichtet: BE415642 Sehr häufig

Erkrankungen des Blutes und des Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Erkrankungen des Nervensystems Kopfschmerz' Erkrankungen der Atemwege, de Brustraums und des Mediastinur Leber- und Gallenerkrankungen Hyperbilirubinämie

Eine Überdosierung von Neophyr manifestiert sich durch erhöhte Das Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten,

Daten der Post-Marketing Safety Surveillance (PMSS); von Mitarbeitern im Umfeld einer unbeabsichtigten Exposition bei sich wahrgenommene ** PMSS-Daten, Reaktionen in Zusammenhang mit dem plötzlichen Absetzen des Arzneimittels und Dosierungsfehler in Zusammenhang mit den Abgabesystem. Nach plötzlichem Entzug von inhaliertem Stickstoffmonoxid sind schnelle Rebound-Reaktionen wie verstärkte pulmonale

selten (< 1/10,000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Systemorganklasse

Methämoglobin- und NO₂-Werte. Erhöhte NO₂-Werte können akute nicht mit anderen Arzneimitteln/Ausrüstung/Geräten gemischt Lungenverletzungen verursachen. Erhöhte Methämoglobinwerte eduzieren die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff abzugeben. In klinischen Studien wurde bei NO₂-Werten von > 3 ppm oder Methämoglobinwerten von > 7 % die iNO-Dosis reduziert oder die bei der Verabreichung von Stickstoffmonoxid verwendet

Patienten unter iNO in der CINRGI-Studie auftraten). Die Häufigkeit und das Potenzial für Auswirkungen auf die Keimzellen sind

Neophyr 225 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, Neophyr 450 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung

10. STAND DER INFORMATIO Datum der Überarbeitung: 10/2013 Datum der Genehmigung: xx/xxxx

**Données de pharmacovigilance, effets liés au sevrage brutal du monoxyde d'azote inhalé et aux erreurs de dosage liées au système d'administration. Un effet rebond rapide se manifestant notamment par une vasoconstriction pulmonaire est observé après interruption brutale d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé et peut être à l'origine d'un collapsus cardiovasculaire. Description de certains effets indésirables spécifiques 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES Le traitement par le monoxyde d'azote inhalé peut entraîner une 6.1 Liste des excipients

Thrombocytopénie

6.2 Incompatibilité méthémoglobine et de NO₂. Une concentration élevée de NO₂ peut provoquer des lésions pulmonaires aiguës. Une augmentation de la

favorablement après la réduction ou l'interruption du traitement. réduction ou l'interruption du traitement, l'injection intraveineuse de vitamine C ou de bleu de méthylène ou une transfusion sanguine

Toutes les réglementations relatives à la manipulation de bouteilles Le stockage est surveillé par des spécialistes à l'hôpital. Les bouteilles de gaz doivent être entreposées dans un local bien ventilé ou dans un entrepôt ventilé et être protégées de la pluie et du rayonnement solaire

comprise entre -10 et +50°C. Les bouteilles de gaz doivent être protégées de tout risque de choc ou sources de chaleur ou d'ignition. Conservation au sein de la pharmacie

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6. méthémoglobinémie diminue la capacité de transport de l'oxygène Les matériaux suivants ne doivent pas être utilisés ni être

présents dans aucun des équipements ou dispositifs utilisés pour l'administration de monoxyde d'azote : caoutchouc butylique, polyamide et polyuréthane.

6.3 Durée de conservation 6.4 Précautions particulières de conservation

Les bouteilles de gaz doivent être entreposées à une température

cytosolique, en activant la guanylate-cyclase et en augmentant les de chute, des matériaux oxydants ou inflammables, de l'humidité, des Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un loca exclusivement réservé à l'entreposage de gaz médicinaux, bien l'oxygène artériel (PaO₂) en dilatant les vaisseaux pulmonaires dans ventilé, propre et fermé à clé. Ce local de stockage doit inclure un

d'un équipement approprié permettant de les entreposer en position Les bouteilles de gaz doivent être transportées à l'aide de matériel

225 ppm mol/mol 450 ppm mol/mol 1000 ppm mol/mol

tickstoffmonoxid

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

Wie wird Neophyr angewandt

Wie ist Neophyr aufzubewahren

Neophyr ist eine Gasmischung zur Inhalation

das ein Gasgemisch mit 225 ppm, 450 ppm oder

1000 ppm mol/mol Stickstoffmonoxid enthält.

Neophyr wird eingesetzt zur Behandlung von:

oder Apotheker, wenn Sie weitere Fragen habei

Neophyr darf nicht angewendet werden:

Lunge, im Zusammenhang mit einer Herzoperation.

6. Weitere Informationen

Wofür wird es angewendet?

Blutfluss durch die Lungen erhöhen.

. Was ist Neophyr und wofür wird es angewende

. Was müssen Sie vor der Anwendung von Neophyr beachten?

I. WAS IST NEOPHYR UND WOFÜR WIRD ES

Neophyr ist ein Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

Neophyr darf nur von medizinischem Fachpersonal angewendet

Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter

Mit Stickstoffmonoxid. einem Bestandteil von Neophyr, können auch

Packungsbeilage beschrieben werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arz

in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Neophyr sind.

Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie (als der Patient) oder Ihr

Kind (als der Patient) unter Kreislaufanomalien des Herzens leiden.

einem angeborenen oder erworbenen Mangel an Methämoglobin-

Wenn Sie (als der Patient) oder Ihr Kind (als der Patient) unter

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Neophyr ist

Inhaliertes Stickstoffmonoxid ist unter Umständen nicht immer

Ihr Kind auch andere Behandlungsformen in Betracht ziehen.

Blutproben überprüft, und bei Bedarf muss die Dosierung des

die Neophyr-Behandlung entsprechend anpassen (Dosierung

Inhaliertes Stickstoffmonoxid kann einen geringen, aber doch

die die Blutgerinnung unterstützen) bei Ihnen bzw. Ihrem Kind

ausüben. Achten Sie auf Anzeichen von Blutungen oder

angeborenen Zwerchfellhernie) ist nicht dokumentiert.

34 Wochen ab Beginn der Schwangerschaft nicht eingesetzt

Der Arzt entscheidet, wann Sie bzw. Ihr Kind mit Neophyr und

anderen Arzneimitteln behandelt werden sollen, und wird die

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie (als der Patient) oder Ihr

Kind (als der Patient) andere Arzneimittel einnehmen/anwenden

Manche Arzneimittel haben Auswirkungen auf die Fähigkeit des

geringfügigeren chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen) oder

Nitroglycerin (zur Behandlung von Schmerzen im Brustraum). Wenn

prüfen, ob das Blut ausreichend Sauerstoff transportieren kann.

Neophyr sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet

werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich, beispielsweise in

Während der Stillzeit sollte die Anwendung von Stickstoffmonoxid

wenn Sie schwanger sind oder sein könnten oder wenn Sie stillen.

Der Arzt entscheidet, welche Dosierung von Neophyr angemessen

ist, und er wird Ihrer Lunge oder der Lunge Ihres Kindes Neophyr

Verabreichung mit einem Sauerstoff-/Luftgemisch verdünnt wird.

Um Ihre Sicherheit oder die Sicherheit Ihres Kindes zu gewährleister

ist das zur Verabreichung von Neophyr verwendete System mit

Geräten ausgestattet, welche die an die Lunge abgegebenen

Der Arzt entscheidet, wie lange Sie oder Ihr Kind mit Neophyr

bei Erwachsenen 40 ppm), die Sie bzw. Ihr Kind inhalieren.

Neophyr wird in einer Dosis von 10–20 ppm (parts per million; Teile

chemische Substanz, die sich bei der Mischung von

Stickstoffmonoxid und Sauerstoff bildet) ständig messen.

über ein zur Abgabe dieses Gases bestimmtes System zuführen.

Dieses Abgabesystem garantiert, dass die richtige Menge an

Bitte informieren Sie Ihren Arzt vor der Behandlung mit Neophyr.

Sie diese Arzneimittel einnehmen/anwenden, wird Ihr Arzt sorgfältig

sich um nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel handelt.

Blutes, Sauerstoff zu transportieren; dazu gehören Prilocain

(ein Lokalanästhetikum zur Schmerzstillung bei weniger

Schwangerschaft und Stillzeit

lebensbedrohlichen Situationen.

Bei Anwendung von Neophyr zusammen mit anderei

des Zustands bewirken

Blutungen zu tun haben könnten, sollten Sie sofort den Arzt

Inhaliertes Stickstoffmonoxid kann die Fähigkeit des Blutes.

inhalierten Stickstoffmonoxids reduziert werden.

wirksam. Aus diesem Grund muss man gegebenenfalls für Sie oder

Sauerst**o**ff zu transporti**eren, beein**flussen. Dies wird anhand von

Stickstoffmonoxid kann mit Sauerstoff reagieren und Stickstoffdioxi

bilden, das die Atemwege reizen kann. Der Arzt wird die Menge des

rorhandenen Stickstoffdioxids überwachen und bei erhöhten Werte

nerklichen Einfluss auf die Blutplättchen (Thrombozyten, die Zellen

von 0-17 Jahren sowie Erwachsenen mit hohem Blutdruck in der

Dieses Gasgemisch kann die Herzfunktion verbessern und der

andere Erkrankungen behandelt werden, die nicht in dieser

• Wenn Sie (als der Patient) oder Ihr Kind (als der Patient)

Reduktase (MetHb-Reduktase) oder an Glukose-6-

Phosphatdehydrogenase (G6PD) leiden.

erforderlich:

werden und ist auf einen Einsatz im Krankenhaus beschränkt.

Wenn Sie eine größere Menge von Neophyr erhalten, als sie Das Finatmen von zu viel Stickstoffmonoxid kann die Fähigkeit des Blutes reduzieren, Sauerstoff zu transportieren. Dies wird anhand von

Blutproben überprüft, und bei Bedarf muss die Neophyr-Dosierung reduziert werden und dazu Arzneimittel wie Vitamin C oder durchgeführt werden, um die Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes Wenn Sie eine größere Menge von medizinischen Sauerstoff erhalten

Wenn Sie die Anwendung von Neophyr abbrechen

druckverdichtet

Neophyr

Gas zur medizinischen Anwendung.

Neophyr 225 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

Neophyr 450 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung Neophyr 1000 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet 2. QUALITATIVE UND QUANTITAT Stickstoffmonoxid 225 ppm mol/mol Stickstoffmonoxid 450 ppm mol/mol Stickstoffmonoxid 1000 ppm mol/mol

Für Stickstoffmonoxid (NO) 225 ppm mol/mo Stickstoffmonoxid (NO) 0.225 ml in Stickstoff (N2) 999,775 ml. Für Stickstoffmonoxid (NO) 450 ppm mol/mo ffmonoxid (NO) 0,450 ml in

Hypertonie bei Erwachsenen und bei Neugeborenen

Stickstoff (N2) 999,55 ml. Für Stickstoffmonoxid (NO) 1000 ppm mol/mo Stickstoffmonoxid (NO) 1 ml in Stickstoff (N2) 999 ml. Ein 10-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar ergibt 1500 l Gas bei einem Druck von 1 bar und 15° C. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe

Abschnitt 6.1. Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet Farb- und geruchsloses Gas. 4. KLINISCHE ANGABEI 4.1 Anwendungsgebiete Neophyr ist in Verbindung mit künstlicher Beatmung und anderen geeigneten Wirkstoffen angezeigt: als Teil der Behandlung einer perioperativen pulmonalen

rechtsventrikuläre Funktion und Oxygenierung zu verbessern. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Pulmonale Hypertonie in Zusammenhang mit einer Herzoperation e Verordnung von Stickstoffmonoxid muss unter Aufsicht eines in der Herz-Thorax-Anästhesie und in der Intensivmedizin erfahrenen Arztes erfolgen. Eine Verordnung sollte nur in kardiologischen Abteilungen erfolgen, die angemessen in der

ndung des Abgabesystems für Stickstoffmonoxid geschult sind. Neophyr darf nur gemäß der Verordnung eines Anästhesisten oder Intensivmediziners verabreicht werden. Die Dosierung wird je nach medizinischem Zustand des Patienter Es besteht das Risiko, dass sich NO₂ bildet, weswegen eine kontinuierliche Überwachung der NO₂-Konzentration erfolgen

Pulmonale Hypertonie in Zusammenhang mit einer Herzoperation

Neophyr darf erst nach Optimierung der konservativen Beatmung verabreicht werden. Neophyr ist unter engmaschiger Uberwachung der Hämodynamik und Oxygenierung anzuwenden. Neugeborene, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche im Alter von 0–17 Jahren Die Anfangsdosis von inhaliertem Stickstoffmonoxid beträgt 10 ppm (parts per million) Inhalationsgas. Die Dosis kann auf 20 ppm erhöht werden, wenn mit der geringeren Dosis keine ausreichende klinische Wirkung erzielt wird. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Dosis auf 5 ppm verringert werden, vorausgesetzt, dass der Pulmonalarteriendruck (PAP) und die systemische arterielle

Oxygenierung bei dieser niedrigen Dosis adäquat bleiben. Klinische Daten, die die empfohlene Dosierung im Altersbereic von 12 bis 17 Jahren belegen, sind begrenzt Die Anfangsdosis von inhaliertem Stickstoffmonoxid beträg 20 ppm (parts per million) Inhalationsgas. Die Dosis kann auf 40 ppm erhöht werden, wenn mit der geringeren Dosis keine ausreichende klinische Wirkung erzielt wird. Es s**ollte die** niedrigste wirksame Dosis angewendet werden **und die Dos**is au 5 ppm verringert werden, vorausgesetzt, dass der Pulmonalarteriendruck und die systemische arterielle Oxygenierung bei dieser niedrigen Dosis adaquat bleiben.

ein: nach 5–20 Minuten ist eine Verminderung des Pulmonalarteriendrucks und eine verbesserte Oxygenierung zu beobachten. Im Falle eines unzureichenden Ansprechens kann die Dosis nach frühestens 10 Minuten erhöht werden. Falls sich nach einem 30-minütigen Therapieversuch keine positiven physiologischen Wirkungen zeigen, sollte ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Verlauf eingeleitet werden, um den pulmonalen Druck zu senken. Inhaliertes NO wurde im Rahmen der perioperativen Versorgung bis zu 7 Tage lang verabreicht, die übliche Behandlungszeit

Sobald sich die Hämodynamik in Verbindung mit einer Entwöhnung von Beatmungsgerät und inotroper Unterstützung stabilisiert hat, sollte eine Entwöhnung von Neophyr versucht werden. Das Absetzen der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid sollte schrittweise erfolgen. Die Dosis ist für 30 Minuten unter engmaschiger Beobachtung des systemischer und zentralen Drucks auf 1 ppm zu verringem und anschließend abzusetzen. Wenn der Patient unter einer niedrigeren Neophyr-Dosis stabil ist,

Eine zu schnelle Entwöhnung von der Therapie mit inhaliertem tickstoffmonoxid birgt das Řisiko einer erneuten Zunahme des Pulmonalarteriendrucks (Rebound-Effekt) mit anschließender Zusätzliche Informationen über besondere Patientengruppen:

4.3 Gegenanzeigen Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G6PD).

 Patienten mit angeborenem oder erworbenem Mangel an Methämoglobin-Reduktase (MetHb-Reduktase) oder • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der

zusätzliches Reservesystem zur Abgabe von Stickstoffmonoxid haben.

hauptsächlich Methämoglobin und Nitrat. (siehe Abschnitt 4.2).

entweichen, wenn das Ventil bei einem Sturz des Behältnisse beschädigt wird und Gas austritt. Zur Vermeidung ist Folgendes zu

 Das Krankenhausnersonal muss das Druckhehältnis immer in aufrechter Position so befestigen, dass es nicht umfallen oder umgestoßen werden kanr • Druckbehältnisse sind mit Vorsicht zu behandeln, damit sie nicht umfallen oder stürzen. Druckbehältnisse sollten nur mit einem für einen solcher ansport geeigneten Wagen erfolgen. Wenn Gas versehentlich austritt, lassen sich NO-Leckagen durch die typisch orange-braune Farbe und einen scharfen

iNO-Therapien sollten auch Luftproben genommen werden.

warnen, wenn die Konzentrationen von NO oder NO2 in der

Eine spontane Leckage von Stickstoffmonoxid aus einem

Druckbehältnis ist aufgrund umfassender Kontrollen bei de

Raumluft die Grenzwerte des Arbeitsschutzes überschreiten.

Vorsichtsmaßnahmen, um das versehentliche Leeren eine

Druckgasbehälters zu vermeiden und weitere Maßnahmen

• Es gibt auch mobile Alarmsysteme, die das Krankenhauspersona

süßlich-metallischen Geruch feststellen. In so einem Fall sollte der Raum evakuiert und ein Außenfenster geöffnet werden In Schränken oder Lagerkammern sollte eine Rel

üftung installier sein, die direkt nach draußen führt, um einen Unterdruck im Lagerbereich der Druckbehältnisse aufrechtzuerhalten Es ist sinnvoll, in geschlossenen Lagerbereichen für NO behältnisse und in Räumen, wo künstliche Beatmunger durchgeführt werden, NO- und N2-Alarmsysteme für eine rliche Überwachung der NO- und N2-Konzentration in dei Raumluft zu installieren. Stickstoff kann sich in der Raumluft

anreichern und die Sauerstoffkonzentration herabsetzen. prüfung des Therapieansprechens eborenen <u>mit einem Gestationsalter von > 34 Wochen,</u> d eine hypoxisch respiratorische Insuffizienz mit assoziierter, klinisch oder echokardiografisch nachgewiesener pulmonaler Hypertonie Therapie mit inhaliertem NO (iNO) ansprechen. Abhängig von de definierten klinischen Werten für ein Therapieansprechen variiert der Anteil der Non-Responder zwischen 30 % und 45 %. kömmliche Indikatoren für ein Ansprechen sind ein Anstieg de Oxygenierungsindex um 20 % und/oder eine Senkung des nalarteriendrucks um 20 %. Auch bei Neugeborenen mit

einem Mekoniumaspirationssyndrom wurde ein geringeres Außerdem konnte die Wirksamkeit von iNO bei Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie in klinischen Studien nicht nachgewiesen werder Wenn 4–6 Stunden nach Beginn der Neophyr-Therapie festgestellt nandlung anspricht, sollten folgende Möglichkeiten in Erwägung

Notfallsvstems wie ECMO in Erwägung gezogen werden (wenn dies erstoffgradienten (Aao2 > 600) nach 4 Stunden iNO-Therapie sind ein Zeichen dafür, dass dringend mit einer ECMO-Behandlung begonnen werden sollte. Wenn ein Patient nicht auf die Verabreichung von Neophyr

nicht abrupt unterbrochen werden, da dies zu einer Erhöhung des PAP und/oder einer Verschlechterung der Sauerstoffsättigung im orenen auftreten, die keine offensichtliche Reaktion auf die Neophyr-Behandlung zeigen. Die schrittweise Entwöhnung von iN muss mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe 4.2 Dosierung, Art Wenn ein Patient in ein anderes Krankenhaus verlegt wird, muss die Versorgung des Patienten mit Stickstoffmonoxid während des

ransports sichergestellt sein, um eine Verschlechterung des neitszustands durch eine plötzliche Unterbrechung der rwachung der Ventrikelfunktion er interventrikulären oder interatrialen Verbindung verursacht die Inhalation von Neophyr eine Verstärkung des Links-Rechts-Shunts aufgrund des vasodilatatorischen Effekts des fmonoxid in der Lunge.

echokardiographische Untersuchung der zentralen Hämodynamik

Herzfehlern, bei denen ein hoher Druck in der Pulmonalarterie zur

des linksseitigen Fülldrucks vor, was aus dem gesteigerten Pulmonalvenenrückfluss resultiert. Überwachung der Hämostase Tierversuche haben gezeigt, dass NO mit der Hämostase

Bei Patienten mit quantitativen oder funktioneller ozytenanomalien, einem niedrigen Gerinnungsfaktor oder bei Patienten unter Antikoagulationstherapie wird eine Überwachung der Blutungszeiten während der Anwendung von Neophyr über mehr als 24 Stunden empfohlen Abbruch der Therapie

Verschlechterung der Blutoxygenierung (PaO₂) führen kann. Auch bei Neugeborenen, die scheinbar nicht auf Neophyr ansprechen, kann es zu einer Verschlechterung der Oxygenierung und einem Anstieg des PAP kommen. Inhaliertes Stickstoffmonoxid sollte vorsichtig abgesetzt werden. Patienten, die im Verlauf ihrer Behandlung mit inhaliertem Stickstoffmonoxid zu einer weiteren medizinischen Versoraung verleg werden und die inhaliertes Stickstoffmonoxid benötigen, sind auch während des Transports mit inhaliertem Stickstoffmonoxid zu versorgen. Der Arzt muss am Bett des Patienten Zugriff auf ein

Ein großer Anteil des Stickstoffmonoxids für die Inhalation wird systemisch absorbiert. Die in den systemischen Kreislauf eintretenden Endprodukte des Stickstoffmonoxids sind Die Methämoglobinkonzentration im Blut muss überwacht werden

wird: Butylkautschuk, Polyamid und Polyurethan.

Neophyr 1000 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung

emplacement spécifique réservé à l'entreposage des bouteilles de gaz de monoxyde d'azote gazeux. Conservation au sein du service médical Les bouteilles de daz doivent être installées dans un local disposant

Behandlung mit Neophyr auch länger dauern.

Methylenblau gegeben oder gegebenenfalls eine Bluttransfusior kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, Ihren Apothekr oder das Antigiftzentrum (070/245.245).

Hierbei wird versucht, die geringste wirksame Dosis zu finden

Bei Kindern und Erwachsenen mit Bluthochdruck in der Lunge im

usammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen wird Neophyr

vöhnlich 24–48 Stunden lang verabreicht. Jedoch kann die

Die Behandlung mit Neophyr darf nicht plötzlich abgebrochen werden. Bekanntermaßen tritt niedriger Blutdruck oder ein erneuter Anstieg des Drucks in der Lunge (Rebound-Effekt) auf, wenn die Behandlun mit Neophyr plötzlich abgebrochen wird, ohne dass zuvor die Dosis reduziert wurde. Am Ende der Behandlung wird der Arzt die verabreichte Menge von

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen der Behandlung mit Neophy

Gallenfarbstoff (Bilirubin) im Blut

Abgabegerät, kann Kopfschmerzen verursachen. Bei Auftreten von Kopfschmerzen in der Nähe Ihres Kindes, wenn es Neophyr erhält, sollten Sie sofort das Krankenhauspersona Informieren Sie bitte Ihren Arzt wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation

überempfindlich (allergisch) gegen Stickstoffmonoxid oder einen der Die Neophyr-Therapie darf nur von Krankenhauspersonal angewendet Neophyr-Druckbehältnisse sind sicher zu lagern, sodass sie nicht

> Regen und direkter Sonneneinstrahlung geschützt sind Die Druckbehältnisse müssen bei Temperaturen zwischen -10 und

Ein 10-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar enthäl Die Druckhehältnisse aus Aluminiumlegierung haben einen weißen

Via Borgazzi 27, 20900 Monza, Italien

Neophyr 225 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung Neophyr 450 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung. druckverdichtet: 2012090082 Neophyr 1000 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung,

Niederlande: Neophy

Die Behandlung kann zu jedem Zeitpunkt im perioperativen In klinischen Studien wurde die Behandlung häufig vor der

beträgt aber 24–48 Stunden.

sollte mindestens alle 12 Stunden eine Entwöhnung versucht

Es liegen keine relevanten Informationen für Dosisanpassung bei besonderen Patientengruppen vor (wie Nieren-/

Leberinsuffizienz oder ältere Patienten). Es wird empfohlen, in diesen Patientengruppen besonders vorsichtig zu sein. Die Sicherheit und Wirksamkeit von inhaliertem Stickstoffmonoxid bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalte von weniger als 34 Wochen wurde noch nicht erforscht, deswegen kann keine Dosisempfehlung gegeben werden

 Fehlerbeseitigung bei Alarm • Kalibrierung der Überwachungsgeräte für NO. NO2 und O2 Verfahren für die monatliche Überprüfung der Systemleistung Neugeborene mit bekannter Abhängigkeit vom Rechts-Links-Shunt oder signifikantem Links-Rechts-Shunt des Blutes.

und die Anwendung reduzierender Wirkstoffe wie Methylenblau Expositionsgrenzwerte für das Krankenhauspersonal Personals (mittlere Exposition) liegt nach Definition der Arbeitsschutzgesetzgebung in den meisten europäischer Ländern bei 25 ppm über 8 Stunden (30 mg/m3), das entsprechende Limit für NO₂ liegt bei 2–3 ppm (4–6 mg/m3). Vasodilatatoren und eine inotrope Therapie zu einer besseren Angesichts der Extrapolation dieser Grenzwerte für ventrikulären Compliance bei und beugen einer weiteren Erhöhung verabreicht werden kann, wäre es ratsam, die Konzentratione von NO₂ in der Raumluft unter 1.5 ppm zu halten. Eine kontinuierliche Uberwachung der NO₂-Konzentration in der

Schulung in der Verabreichung Bei der Schulung des Krankenhauspersonals müssen folgende selelemente behandelt werden: Korrekter Aufbau und Verbindunger Verbindungen zum Druckbehältnis und zum Patienten-

Atemkreislauf des Beatmungsgeräts.

sonstigen Bestandteile.

Um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, müssen für Neophyr (± 2 ppm der verordneten Dosis), NO₂ (maximal 1 ppm) und FiO₂ (\pm 0.05) geeignete Alarme eingestellt werden.

Die Neophyr-Therapie muss auch für die künstliche und manuelle Beatmung, beim Patiententransport und bei einer

Stickstoffdioxid (NO₂) bildet sich sehr schnell in Gasgemische wird, dass der Patient klinisch nicht ausreichend auf die fmonoxid reagiert mit Sauerstoff und produzier Wenn der Zustand des Patienten sich weiterhin verschlechtert Stickstoffdioxid (NO₂) in unterschiedlichen Mengen, abhängig von den NO- und O₂ -Konzentrationen, NO₂ ist ein toxisches Gas, das oder sich keine Verbesserung einstellt und dies anhand eine entzündliche Reaktion in den Atemwegen auslösen kann. vordefinierter Kriterien festgestellt wird, muss der Einsatz eines Deswegen muss seine Bildung streng überwacht werden. Unmittelbar vor Beginn der Behandlung muss bei jedem angezeigt und möglich ist). Anhaltend hohe Werte im Oxygenierungsindex (> 20) oder des alveolaren-arteriell Patienten NO₂ mit einem geeigneten Verfahren aus dem System

reagiert, muss die Behandlung eingestellt werden, aber sie darf Blut (PaO₂) führen kann. Beide Situationen können be und Dauer der Anwendung: Entwöhnung) ach dem Einatmen sind die terminalen Komponenten des Stickstoffmonoxids, die im systemischen Kreislauf ankomme Neophyr-Therapie zu vermeider

> er Anstieg des pulmonalen Blutstroms bei Patienten mit sventrikulärer Funktionsstörung kann zu Herzinsuffizienz und Bildung von Lungenödemen führen. In dieser Situation ist es wichtig, die Herzleistung, den linksatrialen Druck oder de Pulmonalkapillardruck aufmerksam zu überwachen. Es wird dahei empfohlen, vor der Verahreichung von Stickstoffmonoxid eine Katheterisierung der Pulmonalarterie oder eine

> > Aufrechterhaltung des Kreislaufs wichtig ist, mit Vorsicht Inhaliertes Stickstoffmonoxid ist auch bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und bereits (PCWP) mit Vorsicht anzuwenden, da bei diesen Patienten alicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz (z. B. Lungenödem) besteht. Bei der Identifizierung von Herztransplantationskandidaten unter Patienten mit kongestiver Kardiomvopathie tragen intravenöse

Inhaliertes Stickstoffmonoxid ist hei Patienten mit komplexer

interagieren und zu verlängerten Blutungszeiten führen kann. Die an Erwachsenen gewonnen Daten sind widersprüchlich, und in randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien an Neugeborene ist kein Anstieg signifikanter Blutungskomplikationen beobachtet

Die Neophyr-Dosis sollte nicht abrupt abgesetzt werden, weil dies zu einem Anstieg des Pulmonalarteriendrucks (PAP) und/oder eine

Rildung von Methämoglobin

Behandlung abgebrochen.

80 ppm iNO erreichten sie allerdings circa 5 %. Gruppe mit **80 ppm auf, dor**t aber bei 35 % der G**ruppe**. Die urchschnittszeit bis zum Erreichen des Methämoglobinspitzenwertes lag für diese 13 Patienten bei 0 ± 9 (SA) Stunden (Median 8 Stunden), bei einem Patienten stiegen die Werte erst nach 40 Stunden auf über 7 % an Nitrat ist der mit dem Urin ausgeschiedene Stickstoffmonoxid

der glomerulären Filtrationsrate.

Es wurden keine Toxizitätsstudien zu Reproduktion und

Druckbehältnissen mit Stickstoffmonoxid vorhanden sein Lagerung in der medizinischen Abteilung ie Druckbehältnisse sollten in einem Bereich aufbewahrt werder in dem eine geeignete Ausstattung für ihre stehende Lagerung

vorhanden ist. Transport der Druckbehältniss Die Druckbehältnisse sind mit entsprechenden Vorrichtungen zu transportieren, um sie vor Stößen oder Umfallen zu schützen Bei der Überführung von Patienten, die mit Neophyr behandel werden, zwischen Krankenhäusern oder innerhalb eine Krankenhauses sind die Druckgashehälter sicher zu befestiger sodass sie aufrecht stehen und kein Risiko besteht, dass sie

umfallen oder sich der eingestellte Gasstrom zum falscher Zeitpunkt verändert. Der Befestigung des Druckreglers sollte ehenfalls besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, um das Risiko eines versehentlichen Ausfalles zu vermeiden. Sie dürfen das Neophyr nach dem auf dem Etikett angegebene Verfalldatum (hinter EXP) nicht mehr anwenden. Das Verfalldatun bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein 10-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar Die Druckbehältnisse aus Aluminiumlegierung haben einen weißer Körper und eine türkisfarbene Schulter Sie sind mit einem Restdruckventil aus Edelstahl ausgestattet, das einen externen Anschluss gemäß ISO 5145 (2004) aufweis 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung Alle Geräte, einschließlich Verbindungsstücke, Schläuche und Kreisläufe, die zur Verabreichung von Stickstoffmonoxid verwende

Druckbehältnisse mit 10 Litern Fassungsvermöge

werden, müssen aus gaskompatiblen Materialien bestehen. Unte dem Korrosionsaspekt kann das Abgabesystem in zwei Zonen unterteilt werden: 1) Vom Druckbehältnisventil zum Befeuchte Trockengas) und 2) vom Befeuchter zum Ausgang (feuchtes Gas das NO2 enthalten kann). Tests zeigen, dass trockene NO-Gemisch mit den meisten Materialien verwendet werden können. Die Anwesenheit von Stickstoffdioxid und Feuchtigkeit verursach jedoch eine aggressive Atmosphäre. Unter den metallische Werkstoffen kann nur Edelstahl empfohlen werden. Zu den untersuchten Polymeren, die für Stickstoffmonoxid-Verabreichungssysteme verwendet werden können, gehöre Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP). Butylkautschuk, Polyami und Polyurethan dürfen nicht verwendet werden. Polytrifluorchlorethylen, Hexafluorpropen-Vinyliden-Copolymer und Polytetrafluorethylen wurden umfangreich mit reinem

Stickstoffmonoxid und anderen korrosiven Gasen eingesetzt vstemischen Kreislauf eintreten, vorwiegend Methämoglobin un Diese Materialien wurden als so inert angesehen, dass keine Tests erforderlich waren. Zur Vermeidung von Unfällen müssen folgende Anweisunge unbedingt beachtet werden: Der einwandfreie Zustand der Ausrüstung muss vor Gebrauch überprüft werden. Die Druckbehältnisse müssen mit Ketten oder Haken sicher im Gestellt befestigt werden, um ein Umfallen zu verhinderr Gruppen mit 5 ppm und 20 ppm iNO unter 1 %. In der Gruppe mit Keine Druckbehältnisse benutzen, deren Druck unter 10 bar liegt Das Ventil darf nicht gewaltsam geöffnet werden.

Hülle geschützt ist, dürfen nicht verwendet werden.

Es muss ein Anschluss gemäß ISO 5145 (2004) benutzt werden: Nr. 29 NO/N2-spezifisch (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15.2-20.8 DR. Der Druckregler sollte vor iedem neuen Gebrauch dreimal mit einer Stickstoff-Stickstoffmonoxid-Mischung gespült werden Defekte Ventile dürfen nicht repariert werden. Der Druckregler darf nicht mit einer Zange angezogen werder weil dadurch die Dichtung zerstört und das Abgabesysten beschädigt werden kann.

(Bereiche vermeiden, in denen sie sich sammeln können). Vor dem

Einsatz muss sichergestellt werden, dass der Raum über ein

Druckbehältnisse, deren Ventil nicht durch eine Kappe oder eine

angemessenes Belüftungssystem verfügt, das die Gase bei einem Unfall oder einer Gasleckage nach draußen beförder Stickstoffmonoxid ist ein farb- und geruchloses Gas; deswege wird der Einsatz eines Alarmsystems in allen Räumen empfohler in denen es benutzt oder gelagert wird. Expositionsgrenzwerte für das Krankenhauspersor (siehe Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Anleitung für die Entsorgung von Druckbehältnissen Leere Druckbehältnisse nicht in den Abfall entsorgen. Leere

Neophyr 225 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, Neophyr 450 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung,

Neophyr 1000 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung