

Labels on cylinders Neophyr - Holland



PACKAGE LEAFLET + EDUCATIONAL PACKAGE



Neophyr 225
Samengeperst gas, n.e.g. (Stikstofmonoxide)
Waarschuwing
H280 Bevat gas onder druk;
kan ontploffen bij verwarming.
P403 Op een goed geventileerde plaats bewaren.
Verstikkend bij hoge concentratie.
Cylinders niet volledig ledigen. Tegen zonlicht beschermen.



ADR LABELLING

Neophyr

225 ppm mol/mol

Medicinaal gas, samengeperst
Stikstofmonoxide

Een gascilinder van 10 liter gevuld tot 150 bar
levert 1500 liter gas onder een druk van
1 bar bij 15 °C.

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

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

M. M. 2014-11

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

Voor inhalatie

Lees voor gebruik de bijsluiter.
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.

UR

Nummer van de vergunning voor het in de handel
brengen: BVG 107312

Houder van de vergunning voor het
in de handel brengen

SOL SpA
via Belfrauzzi 27
20900 Monza (Italia)



Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bewaring

Alle voorschriften betreffende het hanteren van
drukcilinders moeten in acht worden genomen. Opslag in
het ziekenhuis vindt plaats onder toezicht van specialisten.
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
ontstekingbronnen.

Opslag in de apotheek

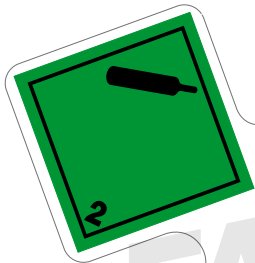
De gascilinders moeten achter slot en grendel worden bewaard
op een goed geventileerde, schone plaats die uitsluitend
bestemd is voor de opslag van medicinale gasen. Deze plaats
dient een afzonderlijke, speciale faciliteit te hebben voor de
opslag van gascilinders met stikstofmonoxide.

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
weggegooid. Lege gascilinders worden door de
leverancier opgehaald.

MEDICINAL PRODUCT LABELLING

NL_NEOPHYR_A_250_2014-11



Neophyr 250

Samengeperst gas, n.e.g. (Stikstof, stikstofmonoxide)

Waarschuwing

**H280 Bevat gas onder druk;
kan ontploffen bij verwarming.**

P403 Op een goed geventileerde plaats bewaren.

Verstikkend bij hoge concentraties.
Cylinder niet volledig ledigen. Tegen zonlicht beschermen.

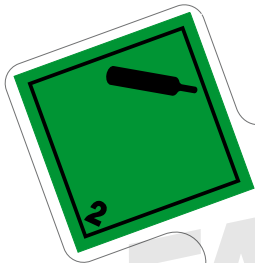


SOL

SOL SpA via Borgazzi 27 - 20900 Monza
Italy - tel +39 039 23961 - solgroup.com

UN1956
Gasmengsel

NL_NEOPHYR_A_450_2014-11



Neophyr 450

Samengeperst gas, n.e.g. (Stikstof, stikstofmonoxide)

Waarschuwing

**H280 Bevat gas onder druk;
kan ontploffen bij verwarming.**

P403 Op een goed geventileerde plaats bewaren.

Verstikkend bij hoge concentraties.
Cylinder niet volledig ledigen. Tegen zonlicht beschermen.

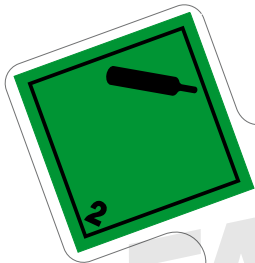


SOL

SOL SpA via Borgazzi 27 - 20900 Monza
Italy - tel +39 039 23961 - solgroup.com

UN1956
Gasmengsel

NL_NEOPHYR_A_1000_2014-11



Neophyr 1000

Samengeperst gas, n.e.g. (Stikstof, stikstofmonoxide)

Waarschuwing

**H280 Bevat gas onder druk;
kan ontploffen bij verwarming.**

P403 Op een goed geventileerde plaats bewaren.

Verstikkend bij hoge concentraties.
Cylinder niet volledig ledigen. Tegen zonlicht beschermen.



SOL

SOL SpA via Borgazzi 27 - 20900 Monza
Italy - tel +39 039 23961 - solgroup.com

UN1956
Gasmengsel

Neophyr

225 ppm mol/mol

Medicinaal gas, samengeperst
Stikstofmonoxide

Een gascilinder van 10 liter gevuld tot 150 bar levert 1500 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15 °C.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Vorbehouden voor medicinaal gebruik.

NL_NEOPHYR_L_225_2014-11

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

Voor inhalatie

Lees voor gebruik de bijsluiter.
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.

UR

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: RVG 107312

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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 in het ziekenhuis vindt plaats onder toezicht van specialisten. 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 verticaal houdt.

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

Neophyr

450 ppm mol/mol

Medicinaal gas, samengeperst
Stikstofmonoxide

Een gascilinder van 10 liter gevuld tot 150 bar levert 1500 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15 °C.

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

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

NL_NEOPHYR_L_450_2014-11

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

Voor inhalatie

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Kinderen: de dosering van 20 ppm mag nooit worden overschreden. Daarom moet de gasinhoud van deze cilinder minimaal 22,5 keer worden verdund.
Volwassenen: de dosering van 40 ppm mag nooit worden overschreden. Daarom moet de gasinhoud van deze cilinder minimaal 11,25 keer worden verdund.

UR

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: RVG 107314

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SOL SpA
via Borgazzi 27
20900 Monza (Italië)



SOL

Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bewaring:

Alle voorschriften betreffende het hanteren van drukcilinders moeten in acht worden genomen. Opslag in het ziekenhuis vindt plaats onder toezicht van specialisten. 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 gasen. 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 weggegooid. Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald.

Neophyr

1000 ppm mol/mol

Medicinaal gas, samengeperst
Stikstofmonoxide

Een gascilinder van 10 liter gevuld tot 150 bar levert 1500 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15 °C.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Vorbehouden voor medicinaal gebruik.

NL_NEOPHYR_L_1000_2014-11

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

Voor inhalatie

Lees voor gebruik de bijsluiter.

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 gasinhoud van deze cilinder minimaal 25 keer worden verdund.

UR

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: RVG 107315

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SOL SpA
via Borgazzi 27
20900 Monza (Italië)



SOL

Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bewaring

Alle voorschriften betreffende het hanteren van drukcilinders moeten in acht worden genomen. Opslag in het ziekenhuis vindt plaats onder toezicht van specialisten. 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 gasen. 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 weggegooid. Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald.

Neophyr

1000 ppm mol/mol

Medicinaal gas, samengeperst
Stikstofmonoxide

Een gascilinder van **2 liter** gevuld tot 150 bar levert 300 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15 °C.

Een gascilinder van **2 liter** gevuld tot 150 bar bevat ongeveer 0,35 kg gas.

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

NL_NEOPHYR_L_1000/2_2015-08

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

Voor inhalatie

Lees voor gebruik de bijsluiter.

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 gasinhoud van deze cilinder minimaal 25 keer worden verdund.

UR

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: RVG 107315

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SOL SpA
via Borgazzi 27
20900 Monza (Italië)



SOL

Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bewaring

Alle voorschriften betreffende het hanteren van drukcilinders moeten in acht worden genomen. Opslag in het ziekenhuis vindt plaats onder toezicht van specialisten. 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 verticaal houdt.

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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

Medicinaal gas, samengeperst Stikstofmonoxide 225 ppm, 450 ppm, 1000 ppm mol/mol

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Stikstofmonoxide 225 ppm mol/mol.
Stikstofmonoxide 450 ppm mol/mol.
Stikstofmonoxide 1000 ppm mol/mol.

Voor stikstofmonoxide (NO) 225 ppm mol/mol
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 ml.

Voor stikstofmonoxide (NO) 1000 ppm mol/mol
Stikstofmonoxide (NO) 1 ml in stikstof (N₂) 999 ml.

Een gascilinder van 2 liter gevuld tot 150 bar levert 300 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

Een gascilinder van 10 liter gevuld tot 150 bar levert 1500 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, samengeperst.
Kleurloos en geurloos gas.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Neophyr, in combinatie met ademhalingsondersteuning en andere gepaste werkzame stoffen, is geïndiceerd:

- als onderdeel van de behandeling van perioperatieve pulmonale hypertensie bij volwassenen en pasgeborenen, baby's, peuters, kinderen en jongeren van 0 tot 17 jaar in samenhang met hartchirurgie, met als doel het selectief verlagen van de pulmonale arteriële druk en verbetering van de rechterventrikelfunctie en oxygenatie te bewerkstelligen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie

Het voorschrijven van stikstofmonoxide dient te geschieden onder supervisie van een arts met ervaring op het gebied van cardiothoracale anesthesie en intensive care. Het voorschrijven dient te worden beperkt tot cardiothoracale afdelingen waar men adequaat is opgeleid in het gebruik van een toedieningssysteem voor

stikstofmonoxide. Neophyr mag uitsluitend worden toegediend op voorschrift van een anesthesist of intensivist.

Dosering

De dosering wordt bepaald overeenkomstig de medische toestand van de patiënt. Vanwege het risico op NO₂- vorming moet continue controle op NO₂ plaatsvinden.

Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie
Neophyr mag alleen worden gebruikt nadat conservatieve ondersteuning is geoptimaliseerd. Neophyr dient te worden toegediend onder nauwgezetze bewaking van hemodynamiek en oxygenatie.

Pasgeborenen, baby's, peuters, kinderen en jongeren van 0 tot 17 jaar

De startdosis van stikstofmonoxide voor inhalatie is 10 ppm (deeltjes per miljoen) geïnhaleerd gas. De dosis kan worden opgehoogd tot maximaal 20 ppm als met de lagere dosis onvoldoende 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.
Klinische gegevens die de voorgestelde dosis in de leeftijdsgroep van 12-17 jaar ondersteunen zijn beperkt.

Volwassenen

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 onvoldoende 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 overwogen 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 afgekoppeld.

Geïnhaleerd NO is perioperatief gedurende perioden tot 7 dagen gegeven, maar de gebruikelijke behandelduur is 24 tot 48 uur.

Afbouwen
Met pogingen tot afbouwen van Neophyr dient te worden gestart zodra de hemodynamiek gestabiliseerd is in samenhang met ontwenning van de beademing en inotropie ondersteuning. Het staken van behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie dient stapsgewijs te worden uitgevoerd. De dosis dient in stappen te worden verlaagd tot 1 ppm gedurende 30 minuten met 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 ondernomen. Te snel afbouwen van stikstofmonoxide voor inhalatie gaat gepaard 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 dosisaanpassing bij bijzondere populaties, zoals patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis of geriatrische patiënten.

Derhalve wordt bij deze populaties voorzichtigheid aanbevolen.

De veiligheid en werkzaamheid van geïnhaleerd stikstofmonoxide bij prematuren na minder dan 34 weken zwangerschap zijn nog niet vastgesteld en er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze 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 overeenkomstig de normen van de Europese Gemeenschap toegelaten is voor klinisch gebruik (CE-gemarkeerd). Rechtstreekse endotracheale toediening zonder verdunning is gecontra-indiceerd vanwege het risico op lokale slijmvliesbeschadiging wanneer het slijmvlies in aanraking komt met het gas.
NO moet correct gemengd worden met andere gassen in het beademingscircuit. Aangeraden wordt om voor de kortst mogelijke contacttijd tussen het stikstofmonoxide en de zuurstof in het inspiratoire circuit te zorgen om het risico op vorming van toxische oxidatiederivaten in het geïnhaleerde gas te beperken. Derhalve wordt aanbevolen stikstofmonoxide in de inspiratietak van het beademingscircuit en na de bevochtigte te verdunnen.

Het toedieningssysteem moet een constante concentratie Neophyr voor inhalatie afgeven, ongeacht de gebruikte beademingsapparatuur en beademingsmodaliteit. Om fouten bij de dosering te voorkomen, moet de concentratie geïnhaleerde Neophyr continu worden gereguleerd in de inhalatietak van het circuit vlakbij de patiënt en nabij de tip van de endotracheale tube. De concentratie stikstofdioxide (NO₂) en de FiO₂ moeten op dezelfde plaats worden gereguleerd met behulp van een gelijkt en in de EG toegelaten bewakingsapparaat. De concentratie NO₂ in het geïnhaleerde mengsel moet zo klein mogelijk zijn. Als de concentratie NO₂ hoger dan 1 ppm is, moet de dosis Neophyr en/of de FiO₂ worden verlaagd om risico's op storingen in het toedieningssysteem uit te sluiten.

Ten behoeve van de veiligheid van de patiënt moeten geschikte alarmen worden ingesteld voor Neophyr (± 2 ppm van de voorgeschreven dosis), NO₂ (maximaal 1 ppm) en FiO₂ (± 0,05). Als een onverwachte verandering in de concentratie van Neophyr ontstaat, moet het toedieningssysteem worden gecontroleerd op defecten en de analysator opnieuw worden gelijkt. De druk van de gascilinder met Neophyr moet worden bewaakt, zodat de gascilinder tijdig kan worden verwisseld zonder dat de behandeling wordt onderbroken of veranderd. Verder moet er een voorraad reservegascilinders aanwezig zijn om de gascilinder op het juiste moment te kunnen verwisselen. Er dienen een reservestroombron in de vorm van accu's en een reservesysteem voor toediening van stikstofmonoxide beschikbaar te zijn voor het geval het systeem of de stroom uitvalt.

De bewakingsapparatuur moet onafhankelijk van de functie van het toedieningsapparaat van elektrische stroom worden voorzien. De behandeling met Neophyr moet beschikbaar zijn voor mechanische en handmatige beademing, tijdens vervoer van de patiënt en tijdens reanimatie. De arts moet bij het hoofd van de patiënt kunnen om een reservetoedieningssysteem voor stikstofmonoxide te kunnen plaatsen.

Bewaking van de vorming van stikstofdioxide
In gasmengsels met stikstofmonoxide (NO) en zuurstof (O₂) ontstaat snel stikstofdioxide (NO₂). Afhankelijk van de NO- en O₂-concentraties wordt stikstofdioxide (NO₂) in wisselende hoeveelheden geproduceerd. NO₂ is een toxisch gas dat een ontstekingsreactie in de luchtwegen teweeg kan brengen; om deze reden moet de productie van NO₂ nauwgezet worden bewaakt.

Vlak voor de start van de behandeling moeten bij elke patiënt de geëigende procedures worden uitgevoerd om het systeem van NO₂ te ontdoen. De NO₂-concentratie moet zo laag mogelijk worden gehouden en altijd < 0,5 ppm. Als de NO₂ > 0,5 ppm is, moet het toedieningssysteem worden gecontroleerd op defecten, moet de NO₂-analysator opnieuw worden gelijkt en moet de Neophyr-concentratie en/of de FiO₂ worden verlaagd.

Als de Neophyr-concentratie onverwacht verandert, moet het toedieningssysteem op defecten worden gecontroleerd en de analysator opnieuw worden gelijkt.
Bewaking van de vorming van methemoglobine (MetHb)
Na inhalatie zijn methemoglobine en nitraat de uiteindelijke verbindingen van stikstofmonoxide die voornamelijk in de systemische circulatie terechtkomen. Het nitraat wordt fundamenteel via de urine uitgescheiden en het hemoglobine wordt afgebroken door het methemoglobinereductase.

Pasgeborenen en baby's hebben vergeleken met volwassenen verlaagde niveaus van MetHb-reductase-activiteit; daarom moet de 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 een analysator die correct onderscheid maakt tussen foetaal hemoglobine en MetHb. Bij een MetHb > 2,5% moet de dosis Neophyr worden verlaagd en moet de noodzaak van toediening van reductiemiddelen als methyleenblauw worden overwogen. Hoewel het weinig voorkomt dat de MetHb-concentratie aanzienlijk stijgt als de concentratie bij de eerste bepaling laag is, is het raadzaam de MetHb-meting om de 12 tot 24 uur te herhalen.

Bij volwassenen die een hartoperatie ondergaan, dient binnen één uur na aanvang van de behandeling met Neophyr de methemoglobineconcentratie te worden bepaald. Als de methemoglobinefractie tot een niveau stijgt waarbij adequate zuurstoftoediening in gevaar kan komen dan dient de dosis Neophyr te worden verlaagd en kan toediening van reductiemiddelen, zoals methyleenblauw, worden overwogen.
Blootstellingslimieten voor ziekenhuispersoneel
De maximale limiet voor blootstelling (gemiddelde blootstelling) aan stikstofmonoxide is voor ziekenhuispersoneel vastgelegd in arbeidswetgeving. Deze limiet is in de meeste Europese landen 25 ppm gedurende 8 uur (30 mg/m³), de overeenkomstige limiet voor NO₂ is 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Extrapolatie van deze limieten naar intensieve-careafdelingen waar geïnhaleerd NO gedurende 24 uur kan worden toegediend, leidt tot de conclusie dat het verstandig is de atmosferische NO₂-concentratie lager dan 1,5 ppm te houden. Continue bewaking van de atmosferische NO₂-concentratie is verplicht.

Training in toediening

Hier volgen de belangrijkste aspecten die bij het trainen van ziekenhuispersoneel moeten worden behandeld.

Juiste opstelling en aansluitingen

- Aansluitingen op de gascilinder en het beademingscircuit
- Bediening
- Controleprocedure vóór gebruik (een reeks stappen die moeten worden uitgevoerd vlak voordat met de behandeling van een patiënt wordt begonnen, om te garanderen dat het systeem goed functioneert en NO₂ uit het systeem is verwijderd)
- Het apparaat instellen op de juiste toe te dienen concentratie van stikstofmonoxide
- Het instellen van de boven- en ondergrenzen voor alarmen op de NO-, NO₂- en O₂-monitoren
- Het gebruik van het reservesysteem voor handmatige toediening
- Procedures voor het correct verwisselen van gascilinders en het zuiveringssysteem
- Alarmen voor foutopsporing
- Kalibratie van de NO-, NO₂- en O₂-monitoren
- Procedures voor maandelijkse controle van het functioneren van het systeem

- Het apparaat instellen op de juiste toe te dienen concentratie van stikstofmonoxide
- Het instellen van de boven- en ondergrenzen voor alarmen op de NO-, NO₂- en O₂-monitoren
- Het gebruik van het reservesysteem voor handmatige toediening
- Procedures voor het correct verwisselen van gascilinders en het zuiveringssysteem
- Alarmen voor foutopsporing
- Kalibratie van de NO-, NO₂- en O₂-monitoren
- Procedures voor maandelijkse controle van het functioneren van het systeem

4.3 Contra-indicaties

- Pasgeborenen waarvan bekend is dat ze een rechts-links-hartshunt of een aanzienlijke links-rechts-hartshunt hebben.
- Patiënten met een aangeboren of verworven tekort aan methemoglobinereductase (MetHb-reductase) of glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van blootstelling tijdens behandeling met geïnhaleerd Neophyr

- Voor Standard Operating Procedures (SOP) uit bij het klaarmaken en gebruiken van Neophyr.
- Installeer afvangsystemen op ventilatieapparatuur om de uitgeademde lucht van de patiënt op te vangen.
- Neem luchtmonsters wanneer therapeuten worden getraind in toepassing van iNO-behandeling.
- Er kan worden voorzien in draagbare persoonlijke alarmapparaten die het personeel waarschuwen als de concentraties NO of NO₂ in de omgeving hoger zijn geworden dan de in de arbeidswetgeving aangegeven veiligheidslimieten

Voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van het per ongeluk legen van een gascilinder en verdere handelingen

Spontane lekkage van stikstofmonoxide uit een gascilinder komt dankzij 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 ontsnapt. Het volgende wordt aanbevolen om bovenstaande te vermijden:

- Om te voorkomen dat de gascilinder omvalt of omver gegooid wordt, moet het ziekenhuispersoneel de gascilinder altijd rechtop vastzetten en controleren of de cilinder stevig vaststaat.

- De gascilinders moeten voorzichtig worden gehanteerd, waarbij abrupt schokken of vallen moet worden vermeden.
- Gascilinders mogen uitsluitend worden verplaatst met daarvoor bedoelde voertuigen en apparatuur van het juiste type en de juiste maat.
- 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 naar buiten toe.
- Bij opslag in kasten dient een ventilator te zijn geïnstalleerd die rechtstreeks op de buitenlucht uitmondt en die een negatieve druk in de cilinderopslagruimte handhaaft.
- Om werknemers te waarschuwen wanneer per ongeluk gas ontsnapt, kan het nuttig zijn NO- en N₂-bewakingssystemen voor continue bewaking van de NO- en N₂-concentratie te installeren in afgesloten ruimten voor opslag van NO-cilinders en vertrekken voor ademhalingszorg (stikstofgas kan de omgevingslucht verdringen en het zuurstofgehalte in de omgeving verlagen).

Evaluatie van de behandelrespons

Bij pasgeborenen *uit een zwangerschap van > 34 weken* met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie en klinisch of echocardiografisch bewijs van pulmonale hypertensie reageert een deel van de patiënten die met NO voor inhalatie worden behandeld niet op de behandeling. Het percentage non-responders ligt tussen 30% en 45%, afhankelijk van de vooraf vastgestelde waarden voor een gunstige respons. Conventionele responsindicatoren omvatten een toename van de oxygenatie-index met 20% en/ of een daling van de pulmonale arteriële druk met 20%.

Bij kinderen is een lagere respons in oxygenatie aangegeven bij pasgeborenen die meconium hebben geaspireerd.

Verder is de werkzaamheid van toepassing van NO voor inhalatie bij patiënten met congenitale hernia diaphragmatica niet in klinische studies aangetoond.

Als de klinische respons na 4 tot 6 uur toediening van Neophyr inadequaat wordt geacht, dienen de volgende mogelijkheden te worden overwogen:

- Als de toestand van de patiënt blijft verslechteren of als er geen verbetering in de situatie optreedt als gedefinieerd door vooraf vastgestelde criteria dan dient toepassing van een noodstelsysteem zoals ECMO te worden overwogen, mits dit geïndiceerd en toepasbaar is. Bijlevend hoge niveaus van de oxygenatie-index (> 20) of de alveolair-arteriële zuurstofgradiënt (AaO₂ > 600) na 4 uur iNO-therapie duiden op de dringende noodzaak om met ECMO-therapie te starten.
- Bij non-respons op de toediening van Neophyr moet de behandeling worden opgeschort. De behandeling mag echter niet acuut worden onderbroken omdat dit tot verhoging van de pulmonale arteriële druk en/of verslechtering van de oxygenatie van het bloed (PaO₂) kan leiden. Beide situaties kunnen zich eveneens voordoen bij pasgeborenen die geen duidelijke respons op behandeling met Neophyr vertonen. Geleidelijk staken van stikstofmonoxide voor inhalatie moet voorzichtig plaatsvinden (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 het transport gegarandeerd zijn om te voorkomen dat de gezondheidstoestand van de patiënt verslechtert als gevolg van een plotselinge onderbreking van de behandeling met Neophyr.

Bewaking van de ventrikelfunctie

Wat betreft intraventriculaire of interauriculaire communicatie veroorzaakt inhalatie van Neophyr een toename van de 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 toediening van stikstofmonoxide katheterisatie van de arteria pulmonalis of een echocardiografisch onderzoek van de centrale hemodynamiek uit te voeren.

Stikstofmonoxide voor inhalatie dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een complex hartdefect, waarbij een hoge druk in de arteria pulmonalis belangrijk is om de circulatie in stand te houden. Stikstofmonoxide voor inhalatie dient eveneens voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een gecompromitteerde 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 inotropie middelen bij aan betere ventriculaire compliantie en preventie van verdere toename van de linkszijdige vuldruk als gevolg van toegenomen pulmonale veneuze return.

Bewaking van hemostase

Uit dieronderzoek is gebleken dat NO invloed kan hebben op de hemostase, wat leidt tot een langere bloedingstijd. De gegevens bij menselijke volwassenen zijn tegenstrijdig, en in gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken met pasgeborenen is geen toename van het aantal bloedingscomplicaties waargenomen.

Controle van de bloedingstijd wordt aanbevolen wanneer Neophyr langer dan 24 uur wordt toegediend aan patiënten die kwantitatieve of functionele trombocytenafwijkingen hebben, die een tekort aan stollingsfactoren hebben of die anticoagulantia krijgen.

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 arteriële druk kan eveneens optreden bij neonaten die niet lijken te reageren op Neophyr. Afbouwen van stikstofmonoxide voor inhalatie dient voorzichtig te geschieden. Voor patiënten die voor aanvullende behandeling naar een andere instelling worden vervoerd en bij wie inhalatie van stikstofmonoxide dient te worden voortgezet, dienen voorzieningen te worden getroffen om continue toediening van stikstofmonoxide voor inhalatie tijdens het transport te garanderen. De arts dient aan het bed toegang te hebben tot een reservetoedieningssysteem voor stikstofmonoxide.

Vorming van methemoglobine

Een groot deel van het geïnhaleerde stikstofmonoxide wordt systemisch

Bijsluiter:

informatie voor de gebruiker

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

Medicinaal gas, samengeperst Stikstofmonoxide 225 ppm, 450 ppm, 1000 ppm mol/mol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaer 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 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.

Inhoud van deze bijsluiter

- Wat is Neophyr en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
- Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
- Hoe gebruikt u dit middel?
- Mogelijke bijwerkingen
- Hoe bewaart u dit middel?
- Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS NEOPHYR EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Neophyr is een gasmengsel voor inhalatie.

Dit middel is een samengeperst medicinaal gas dat bestaat uit een mengsel van gassen met 225 ppm, 450 ppm of 1000 ppm mol/mol stikstofmonoxide.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel mag uitsluitend door medisch personeel worden toegediend en mag uitsluitend in het ziekenhuis worden gebruikt.

Dit middel is bestemd voor gebruik bij:

- 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 bijsluiter staan vermeld. Vraag uw arts of apotheker als u nadere vragen heeft.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

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 in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- 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 aangeboren of verworven tekort aan methemoglobinereductase (MetHb-reductase) of glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Geïnhaleerd stikstofmonoxide is mogelijk niet altijd werkzaam, waardoor voor u of uw baby andere behandelingen kunnen worden overwogen. Geïnhaleerd stikstofmonoxide kan van invloed zijn op het vermogen van het bloed om zuurstof te vervoeren. Dit wordt met bloedmonsters

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 dit middel overeenkomstig aangepast (verlaagd). Geïnhaleerd stikstofmonoxide kan een licht effect op de bloedplaatjes (spelen een rol bij het stollen van het bloed) van u of 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 inlichten.

Er is geen effect van geïnhaleerd stikstofmonoxide 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 artsen 'congenitale hartafwijkingen' genoemd, kan geïnhaleerd stikstofmonoxide verslechtering van de bloedsomloop veroorzaken.

Kinderen

Dit middel mag niet worden gebruikt bij baby's die vóór de 34e zwangerschapswEEK zijn geboren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

De arts beslist wanneer u of uw kind met Neophyr en met andere geneesmiddelen moet worden behandeld, en zal hier tijdens de behandeling zorgvuldig toezicht op houden. Gebruikt u (als de patiënt) of uw kind (als de patiënt) naast Neophyr nog andere geneesmiddelen, of heeft u/uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u/uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Sommige geneesmiddelen kunnen het vermogen van het bloed om zuurstof te transporteren beïnvloeden. Dit zijn onder meer prilocaïne (een middel voor plaatselijke verdoving dat gebruikt wordt voor pijnverlichting bij kleine pijnlijke ingrepen, bijvoorbeeld hechten, 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.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid
Dit middel mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is, zoals in situaties waarin levensondersteuning noodzakelijk is. Blootstelling aan stikstofmonoxide dient bij mensen tijdens de borstvoeding te worden vermeden. Bent u zwager, denkt u zwager te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Uw arts beslist wat de juiste dosis van dit middel is en dient dit middel 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 dit middel direct voordat u/uw kind het krijgt te verdunnen met een mengsel van zuurstof en lucht. Voor de veiligheid van u of uw kind zijn de systemen voor toediening van dit middel uitgerust met apparaten die constant meten 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 dit middel moet worden behandeld. Dit middel 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. De laagste werkzame dosis wordt opgezocht. Bij kinderen en volwassen met hoge bloeddruk in de longen in verband met een hartoperatie wordt dit middel gewoonlijk 24 tot 48 uur gegeven. Behandeling met dit middel kan echter langer duren. **Heeft u te veel van dit middel gekregen?**
Te veel geïnhaleerd stikstofmonoxide kan van invloed zijn op het vermogen van het bloed om zuurstof te vervoeren. Dit wordt met bloedmonsters

gecontroleerd en zo nodig wordt de dosis van dit middel verlaagd. Daarnaast kan worden overwogen geneesmiddelen (bijvoorbeeld vitamine C of methyleenblauw), of in laatste instantie een bloedtransfusie, te geven ter verbetering van het vermogen om zuurstof te transporteren.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De behandeling met dit middel mag niet abrupt worden gestopt. Als de behandeling met dit middel plotseling wordt gestaakt zonder dat de dosis eerst wordt verlaagd, dan kan lage bloeddruk of als weerslag verhoogde bloeddruk in de longen ontstaan.

Aan het eind van de behandeling wordt de hoeveelheid van dit middel die aan u of uw kind wordt gegeven langzaam door de arts verlaagd, zodat de bloedsomloop in de longen gelegenheid krijgt om zich aan te passen aan zuurstof en lucht zonder dit middel. Daardoor kan het een dag of twee duren voordat u of uw kind geen Neophyr meer krijgt. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Uw arts let goed op en controleert u of uw kind nauwkeurig op eventuele bijwerkingen. Het is niet waarschijnlijk dat u of uw kind zelf iets van bijwerkingen merkt.

Bijwerkingen die zeer vaak (*bij meer dan 1 op de 10 gebruikers*) in verband met behandeling met dit middel worden gezien, zijn:

- een laag aantal bloedplaatjes, een abnormaal lage concentratie kalium in het bloed (hypokaliëmie), lage bloeddruk, lichte of ingeklapte longen, abnormaal grote hoeveelheden galkleurstof (bilirubine) in het bloed.

Bijwerkingen die kunnen optreden maar waarvan niet bekend is hoe vaak dat gebeurt (*de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald*), zijn:

- hoge bloeddruk in de longen (toename van de pulmonale arteriële druk) en te weinig zuurstof in het bloed (zuurstofdesaturatie/hypoxemie) als weerslag na het plotseling staken van de behandeling, toename van de hoeveelheid methemoglobine waardoor het vermogen van het bloed om zuurstof te vervoeren afneemt.
- hoofdpijn kan ontstaan door blootstelling aan omgevingslucht waar per ongeluk stikstofmonoxide in terecht gekomen is, bijvoorbeeld door lekkage uit apparatuur of de cilinder.

U moet direct het personeel inlichten als u hoofdpijn krijgt terwijl u in de buurt van uw kind bent dat dit middel krijgt.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluter 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 verpleegkundige.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden. Behandeling met dit middel mag uitsluitend worden uitgevoerd en afgehandeld door ziekenhuispersoneel.
• Gascilnders moeten vastgezet worden bewaard om te voorkomen dat ze vallen en mogelijk letsel veroorzaken.
• Dit middel mag uitsluitend worden gebruikt en toegeediend door personeel dat speciaal opgeleid is in gebruik en hantering van dit middel.

Alle voorschriften over de omgang met gascilinders onder druk moeten worden opgevolgd. Opslag in het ziekenhuis vindt plaats onder toezicht van specialisten. 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 worden bewaard op een plaats met geschikte apparatuur die de gascilinder verticaal houdt.

Wanneer de gascilinder leeg is, mag deze niet worden weggegooid. Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald. Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. 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 houdbaarheidsdatum.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is stikstofmonoxide 225 ppm mol/mol, 450 ppm mol/mol of 1000 ppm mol/mol.
- De andere stof in dit middel is stikstof.

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

Gascilinders met een capaciteit van 2 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol). Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 2 liter bevat ongeveer 0,35 kg gas.

Of Gascilinders met een capaciteit van 10 l (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol). Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 10 liter bevat ongeveer 1,77 kg gas.

De gascilinders van aluminiumlegering hebben een wit geschilderd lichaam en een turkoois geschilderde schouder.

De gascilinders zijn voorzien van een roestvrijstalen restdrukklep met een specifieke uitgangskoppeling type ISO 5145 (2004).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van vergunning voor het in de handel brengen SOL S.p.A. - via Borgazzi 27, 20900 Monza (Italië)

Fabrikant SOL S.p.A. - via Libertà 247, 20900 Monza (Italië)

In het register ingeschreven onder RVG 107312 (225ppm)

RVG 107314 (450ppm) RVG 107315 (1000ppm)

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk: Neophyr 225/450/1000 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet België: Neophyr 225/450/1000 ppm mol/mol gaz médicinal comprimé

Bulgarije: Neophyr 225/450/1000 ppm mol/mol medicinal gas, compressed

Duitsland: Neophyr 225/450/1000 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet Ierland: Neophyr 225/450/1000 ppm mol/mol medicinal gas, compressed

Italië: Neophyr 225/450/1000 ppm mol/mol gas medicinale, compresso

Luxemburg: Neophyr 225/450/1000 ppm mol/mol gaz médicinal comprimé

Nederland: Neophyr 225/450/1000 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst

Roemenië: Neophyr 225/450/1000 ppm mol/mol gaz medicinal, comprimat

Vereinigd Koninkrijk: Neophyr 225/450/1000 ppm mol/mol medicinal gas, compressed

Deze bijsluter is voor het laatst goedgekeurd in januari 2016.

Andere informatiebronnen

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

geabsorbeerd. De eindproducten van stikstofmonoxide die in de systemische circulatie terechtkomen, zijn voornamelijk methemoglobine en nitraat.

De methemoglobineconcentratie in het bloed dient te worden bewaakt (zie rubriek 4.2).

Vorming van NO2

In gasmengsels die stikstofmonoxide en O2 bevatten, wordt snel NO2 gevormd. Stikstofmonoxide kan op deze wijze ontsteking en beschadiging van de luchtwegen veroorzaken. De dosis stikstofmonoxide moet worden verlaagd als de concentratie van NO2 boven 0,5 ppm uitstijgt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Een klinisch significante interactie met andere geneesmiddelen die bij de behandeling van ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie worden gebruikt, kan op grond van de beschikbare gegevens niet worden uitgesloten.

Zuurstof: in aanwezigheid van zuurstof wordt stikstofmonoxide snel geoxideerd tot derivaten die toxisch zijn voor het bronchusepitheel en de alveolaire-capillaire membraan. Stikstofdioxide (NO2) is de voornaamste verbinding die ontstaat en kan lichtgevontsteking en - beschadiging veroorzaken.

Er zijn eveneens gegevens uit dieronderzoek die duiden op een verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties na blootstelling aan lage NO2-concentraties.

Tijdens behandeling met stikstofmonoxide dient de NO2-concentratie lager dan 0,5 ppm te zijn bij een dosering van stikstofmonoxide < 20 ppm. Als op welk moment dan ook de NO2-concentratie uitstijgt boven 1 ppm, moet de dosis stikstofmonoxide onmiddellijk worden verlaagd.

Zie rubriek 4.2 voor informatie over het bewaken van NO2.

NO-donoren: de donorverbindingen van stikstofmonoxide, inclusief natriumnitroprusside en nitroglycerine, kunnen een additief effect op Neophyr hebben wat betreft het risico op het ontstaan van methemoglobinemie.

Methemoglobine-inductoren: er bestaat een verhoogd risico op methemoglobinemie als samen met stikstofmonoxide geneesmiddelen worden toegediend die de methemoglobineconcentratie verhogen (bijv. alkylnitraten, sulfonamiden en prilocaïne). Geneesmiddelen die de methemoglobineconcentratie verhogen moeten daarom tijdens behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie behoeftzaam worden gebruikt

Prilocaïne kan methemoglobinemie veroorzaken, ongeacht of het prilocaïne oraal, parenteraal of lokaal wordt toegediend. De nodige voorzichtigheid dient in acht te worden genomen wanneer tegelijk met Neophyr prilocaïnehoudende geneesmiddelen worden toegeediend.

Bij toediening van vasoconstrictoren (almitrine, fenylefrine), prostacycline en fosfodiësteraseremmers zijn synergistische effecten zonder toename van bijwerkingen gerapporteerd. Stikstofmonoxide voor inhalatie is samen met tolazoline, dopamine, dobutamine, steroïden, surfactanten en hogefrequentiebeademing toegeediend zonder dat geneesmiddelinteracties zijn waargenomen. Experimenteel onderzoek duidt erop dat stikstofmonoxide en ook stikstofdioxide chemisch kan reageren met het surfactans en de surfactanseiwitten zonder dat dit bewezen klinische gevolgen heeft.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	-	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	-	-
Zenuwstelselaandoeningen	-		Hoofdpijn*
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	-	Verhoogde pulmonale arteriële druk** Hypotensie**
Ademhalingsstsel-, borstkas- en mediastinumandoeningen	Atelectase	-	-
Lever- en galaandoeningen	Hyperbilirubinemie		
Onderzoeken			Verhoogd methemoglobine, Hypoxemie**
* Gegevens uit postmarketing veiligheids surveillance, symptoom ervaren door personeel in verband met accidentele omgevingsblootstelling. <p>** Gegevens uit postmarketing veiligheids surveillance, effecten in verband met acuut staken van het geneesmiddel en doseringsfouten in verband met het toedieningssysteem. Er zijn snelle reboundreacties beschreven, zoals toegenomen pulmonale vasoconstrictie na plotseling staken van behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie, waardoor cardiovasculaire collaps werd bespogdigd.</p>			

Gecombineerd gebruik met andere

vasodilatoren (bijv. sildenafil) is niet uitgebreid bestudeerd. Beschikbare gegevens duiden op additieve effecten op de centrale circulatie, de pulmonale arteriële druk en de rechterventrikelfunctie. Het combineren van stikstofmonoxide voor inhalatie met andere op het cGMP- of cAMP-systeem inwerkenden vasodilatoren dient behoeftzaam te gebeuren. Naar interacties met voedingsmiddelen is geen gecontroleerd onderzoek uitgevoerd, maar in klinisch onderzoek bij patiënten die stikstofmonoxide voor inhalatie langdurig ambulantly kregen toegediend, zijn dergelijke interacties niet waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd.

Zwangerschap

Het effect van toediening van Neophyr aan zwangere vrouwen is niet bekend. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. Neophyr mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is, zoals in situaties waarin levensondersteuning noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Neophyr in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van Neophyr in melk is niet bij dieren bestudeerd. Blootstelling aan stikstofmonoxide dient bij mensen tijdens de borstvoeding te worden vermeden. Prilocaïne kan methemoglobinemie veroorzaken, ongeacht of het prilocaïne oraal, parenteraal of lokaal wordt toegediend. De nodige voorzichtigheid dient in acht te worden genomen wanneer tegelijk met Neophyr prilocaïnehoudende geneesmiddelen worden toegeediend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Baby's en opgenomen patiënten: niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Abrupt staken van de toediening van stikstofmonoxide voor inhalatie kan reboundreacties veroorzaken: afname van de oxygenatie en stijging van de centrale druk en daaropvolgend daling van de systemische bloeddruk. Een reboundreactie is de vaakst voorkomende bijwerking van het klinisch gebruik van Neophyr. Rebound kan zowel vroeg als laat tijdens de behandeling worden gezien.

In één klinisch onderzoek (NINOS) kwamen de behandelgroepen overeen wat betreft de incidentie en ernst van intracraniele bloedingen, graad IV-bloedingen, periventriculaire leukomalacie, herseninfarcten, convulsies waarvoor behandeling met anticonvulsiva nodig was, longbloedingen of maag-darmbloedingen.

Tabel met bijwerkingen

De genoemde bijwerkingen zijn afkomstig uit het CINGRI-onderzoek, onderzoek van wetenschappelijke literatuur in het publieke domein en postmarketing veiligheids surveillance (onderstaande tabel bevat bijwerkingen die optreden bij ten minste 5% van de patiënten die in het CINGRI-onderzoek iNO kregen). De bijwerkingen zijn gerubriceerd volgens de MedDRA-frequentie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie kan een verhoogd methemoglobine veroorzaken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Een overdosis Neophyr zal zich manifesteren zich in de vorm van verhoging van het methemoglobine en het NO2. Een verhoogd NO2 kan acute longschade veroorzaken. Een verhoogd methemoglobine verlaagt het zuurstofleveringsvermogen van de circulatie. In klinische onderzoeken zijn NO2-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 of staken van de behandeling, kan worden behandeld met intraveneuze vitamine C, intraveneus methyleenblauw of bloedtransfusie, afhankelijk van de klinische situatie.

5.FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere producten voor beademingssystemen, ATC-code R07AX01.Stikstofmonoxide is een verbinding die door vele lichaamscellen wordt geproduceerd. Het verslapt de gladde vaatspieren door zich te binden aan het haem-deel van guanylaatcyclase in het cytosol, guanylaatcyclase te activeren en de intracellulaire concentraties van cyclisch guanosine-3', 5'-monofosfaat te verhogen, met vasodilatatie als gevolg. Wanneer stikstofmonoxide wordt geïnhaled,

veroorzaakt het selectieve pulmonale vasodilatatie.

iNO blijkt de partiële druk van arterieel zuurstof (PaO2) te verhogen door longvaten in beter geventileerde longgebieden te dilateren, waardoor de pulmonale bloedstroom wordt verdeeld vanaf longgebieden met lage ventilatie-perfusieverhoudingen naar gebieden met normale ventilatie-perfusieverhoudingen. Bij patiënten die een hartoperatie ondergaan, wordt als gevolg van pulmonale vasoconstrictie vaak een verhoging van de pulmonale arteriële druk gezien. Aangetoond is dat geïnhaled stikstofmonoxide de pulmonale vasculaire weerstand selectief reduceert en de verhoogde pulmonale arteriële druk reduceert. Hierdoor kan de ejection fractie van het rechter ventrikel toenemen. Deze effecten leiden op hun beurt tot verbetering van de bloedcirculatie en van de oxygenatie in de pulmonale circulatie. Stikstofmonoxide reageert chemisch met zuurstof tot stikstofdioxide. Stikstofmonoxide heeft een ongepaard elektron, wat het molecuul reactief maakt. In biologisch weefsel kan stikstofmonoxide samen met superoxide (O2-) peroxyinitriet vormen, een instabiele verbinding die door verdere redoxreacties weefselschade kan veroorzaken. Bovendien vertoont stikstofmonoxide affiniteit voor metaloproteïnen 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 bij een concentratie van 1 ppm in de luchtwegen pulmonale farmacodynamische effecten vertoont.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met iNO in alle subgroepen van pediatrische patiënten met persistierende pulmonale hypertensie en andere pulmonale hartziekte (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De Europese Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met iNO in alle subgroepen van pediatrische patiënten met persistierende 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 bestudeerd. 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 aan oxyhemoglobine, waarbij methemoglobine en nitraat ontstaan. Bij een lage zuurstofverzadiging kan stikstofmonoxide zich binden aan deoxyhemoglobine, waarbij tijdelijk nitrosylhemoglobine ontstaat, dat na blootstelling aan zuurstof wordt omgezet in stikstofoxiden en methemoglobine. Binnen het pulmonale systeem kan stikstofmonoxide een combinatie met zuurstof en water aangaan waarbij respectievelijk stikstofdioxide en nitriet ontstaan, die reageren met oxyhemoglobine waarbij methemoglobine en nitraat ontstaan. De in de systemische circulatie terechtkomende eindproducten van stikstofmonoxide bestaan dus voornamelijk uit methemoglobine en nitraat.

Bij pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie is de aard van methemoglobine onderzocht als functie van tijd en blootstelling aan stikstofmonoxideconcentratie. De methemoglobineconcentraties namen gedurende de eerste 8 uur van blootstelling aan stikstofmonoxide toe. De gemiddelde methemoglobineconcentraties 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.

Methemoglobineconcentraties > 7% werden alleen bereikt bij patiënten die 80 ppm ontvingen; deze vormden 35% van de groep. De gemiddelde tijd waarin bij deze 13 patiënten de gemiddelde longgebieden te dilateren, waardoor de pulmonale bloedstroom wordt verdeeld vanaf longgebieden met lage ventilatie-perfusieverhoudingen naar gebieden met normale ventilatie-perfusieverhoudingen. Bij patiënten die een hartoperatie ondergaan, wordt als gevolg van pulmonale vasoconstrictie vaak een verhoging van de pulmonale arteriële druk gezien. Aangetoond is dat geïnhaled stikstofmonoxide de pulmonale vasculaire weerstand selectief reduceert en de verhoogde pulmonale arteriële druk reduceert. Hierdoor kan de ejection fractie van het rechter ventrikel toenemen. Deze effecten leiden op hun beurt tot verbetering van de bloedcirculatie en van de oxygenatie in de pulmonale circulatie. Stikstofmonoxide reageert chemisch met zuurstof tot stikstofdioxide. Stikstofmonoxide heeft een ongepaard elektron, wat het molecuul reactief maakt. In biologisch weefsel kan stikstofmonoxide samen met superoxide (O2-) peroxyinitriet vormen, een instabiele verbinding die door verdere redoxreacties weefselschade kan veroorzaken. Bovendien vertoont stikstofmonoxide affiniteit voor metaloproteïnen 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 bij een concentratie van 1 ppm in de luchtwegen pulmonale farmacodynamische effecten vertoont.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten die bij knaagdieronderzoek op het gebied van toxiciteit bij 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. Toxiciteit is gerelateerd aan anoxie als gevolg van verhoogde methemoglobineconcentraties. Er is geen onderzoek naar reproductie- en ontwikkelings toxiciteit uitgevoerd.

In een reeks genotoxiciteitstests is in sommige in-vitrotestsystemen mutagen potentieel van stikstofmonoxide aangetoond, in het in-vivosysteem bleek geen clastogeen effect. Dit houdt mogelijk verband met de vorming van mutagene nitrosaminen, DNA-veranderingen of verstoring van DNA-reparatiemechanismen. Een lage incidentie van uteriene adenocarcinomen bij ratten na twee jaar dagelijkse blootstelling aan de aanbevolen menselijke dosis werd voorzichtig als gerelateerd aan de behandeling beschouwd. De betekenis van deze bevindingen voor de kliniek en het potentieel voor effecten op de geslachtscellen is niet bekend.

6.FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Stikstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen/apparatuur/ hulpmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

De volgende materialen mogen niet gebruikt worden met of aanwezig zijn in welke apparaten/hulpmiddelen dan ook die gebruikt worden voor de toediening van stikstofmonoxide: butylrubber, polyamide en polyurethaan.

6.3 Houdbaarheid

1 jaar (2l gascilinder)

3 jaar (10l gascilinder)

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Alle voorschriften betreffende het hanteren van drukcilinders moeten in acht worden genomen. Opslag in het ziekenhuis vindt plaats onder toezicht van specialisten. 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 gascilinder verticaal houdt.

Transport van gascilinders

De gascilinders moeten worden vervoerd met geschikt materieel 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. Die is te vinden op het etiket van de gascilinder. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gascilinders met een capaciteit van 2 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol). Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 2 liter bevat ongeveer 0,35 kg gas.

Of Gascilinders met een capaciteit van 10 l (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol). Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 10 liter bevat ongeveer 1,77 kg gas.

De gascilinders van aluminiumlegering hebben een wit geschilderd lichaam en een turkoois geschilderde schouder. De gascilinders zijn voorzien van een roestvrijstalen restdrukklep met een specifieke uitgangskoppeling type ISO 5145 (2004).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle apparatuur, inclusief koppelingen, slangen en circuits, die gebruikt wordt voor de toediening van stikstofmonoxide, moet zijn vervaardigd van materialen die compatibel zijn met het gas. Met het oog op corrosie kan het toedieningssysteem in twee zones worden onderverdeeld: 1) van het gascilinderventiel naar de bevochtiger (droog gas) en 2) van de bevochtiger naar de uitlaat (vochtig gas dat NO2 kan bevatten). Uit testen blijkt dat droge stikstofmonoxidemengsels compatibel zijn met de meeste materialen. In aanwezigheid van stikstofdioxide en vocht ontstaat echter een agressieve atmosfeer. Van metalen constructiematerialen kan alleen roestvrij staal worden aanbevolen. Geteste polymeren die kunnen worden gebruikt in systemen voor toediening van stikstofmonoxide, zijn onder meer polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP). Butylrubber, polyamide en polyurethaan mogen niet worden gebruikt. Polytrifluorchloorethyleen, hexafluorpropreen-vinylidencopolymeer en polytetrafluorethyleen zijn uitgebreid gebruikt met zuiver stikstofmonoxide en andere corrosieve gassen. Ze werden als zodanig inert beschouwd dat verder testen niet noodzakelijk was.

Om alle mogelijke incidenten te voorkomen, moeten de volgende instructies strikt worden opgevolgd:

- controleer vóór gebruik of de apparatuur in goede functionele staat verkeert
- zet de gascilinders met kettingen of haken stevig in het rek vast om valincidenten te voorkomen
- gebruik geen gascilinders met een druk lager dan 10 bar
- draai een ventiel nooit abrupt open
- hanteer geen gascilinders waarvan het ventiel niet door een beschermkap wordt beschermd
- gebruik een specifieke ISO 5145 (2004)-

Het risico op reboundeffecten en de te nemen maatregelen bij het staken van de behandeling

Om risico op reboundeffecten (verslechtering van de oxygenatie en verhoging van de pulmonale arteriële druk) als gevolg van een excessief snelle verlaging van de NO-dosis te vermijden, dient het afbouwen van de NO-behandeling langzaam te verlopen en continu te worden bewaakt.

Volwassenen

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 worden verlaagd tot 1 ppm gedurende 30 minuten met 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 ondernomen.

Het risico op abrupt stoppen van de behandeling met Neophyr als het toedieningssysteem uitvalt, en hoe dit te voorkomen

Om abrupt stoppen van de behandeling met Neophyr als gevolg van uitvallen van het toedieningssysteem te voorkomen, dient het apparaat in technisch opzicht van het volgende te zijn voorzien:

- CE-markering overeenkomstig Richtlijn 93/42/EEG.
 - Twee gascilinders, één in gebruik en één in reserve.
 - Een automatisch omschakelsysteem dat het toedieningssysteem automatisch naar de reservegascilinder omschakelt wanneer de eerste gascilinder leeg is.
 - Zodanig duidelijk zichtbare drukmeters dat het klinische personeel onmiddellijk beseft dat een gascilinder leeg is.
 - Voor het geval de stroom uitvalt moet er een reservestroombron in de vorm van accu's en een reservesysteem voor toediening van stikstofmonoxide beschikbaar zijn.
- De bewakingsapparatuur moet onafhankelijk van de functie van het toedieningsapparaat van elektrische stroom worden voorzien.
- De behandeling met Neophyr moet beschikbaar zijn voor mechanische en handmatige beademing, tijdens vervoer van de patiënt en tijdens reanimatie. De arts moet bij het hoofd van de patiënt kunnen om een reservetoedieningssysteem voor stikstofmonoxide te kunnen plaatsen.

Verder dient een overeenkomstig Richtlijn 93/42/EEG CE-gemarkeerde drukregulator met geïntegreerde flowmeter als noodvoorziening beschikbaar te zijn om in noodgevallen over een toedieningsapparaat te kunnen beschikken.

Bewaking van de methemoglobineconcentratie

Na inhalatie zijn methemoglobine en nitraat de uiteindelijke verbindingen van stikstofmonoxide die voornamelijk in de systemische circulatie terechtkomen. Het nitraat wordt fundamenteel via de urine uitgescheiden en het hemoglobine wordt afgebroken door het methemoglobinereductase.

Pasgeborenen en baby's hebben vergeleken met volwassenen verlaagde niveaus van MetHb-reductase-activiteit; daarom moet de 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 een analyser die correct onderscheid maakt tussen foetaal hemoglobine en MetHb. Bij een MetHb > 2,5% moet de dosis Neophyr worden verlaagd en moet de noodzaak van toediening van reductiemiddelen als methyleenblauw worden overwogen. Hoewel het weinig voorkomt dat de MetHb-concentratie aanzienlijk stijgt als de concentratie bij de eerste bepaling laag is, is het raadzaam de MetHb-meting om de 12 tot 24 uur te herhalen.

Bij volwassenen die een hartoperatie ondergaan, dient binnen één uur na aanvang van de behandeling met Neophyr de methemoglobineconcentratie te worden bepaald. Als de methemoglobinefractie tot een niveau stijgt waarbij adequate zuurstoftoediening in gevaar kan komen dan dient de dosis Neophyr te worden verlaagd en kan toediening van reductiemiddelen, zoals methyleenblauw, worden overwogen.

Bewaking van NO₂-vorming

In gasmengsels met stikstofmonoxide (NO) en zuurstof (O₂) ontstaat snel stikstofdioxide (NO₂). Afhankelijk van de NO- en O₂-concentraties wordt stikstofdioxide (NO₂) in wisselende hoeveelheden geproduceerd. NO₂ is een toxisch gas dat een ontstekingsreactie in de luchtwegen teweeg kan brengen; om deze reden moet de productie van NO₂ nauwgezet worden bewaakt.

Flak voor de start van de behandeling moeten bij elke patiënt de geëigende procedures worden uitgevoerd om het systeem van NO₂ te ontdoen.

De NO₂-concentratie moet zo laag mogelijk worden gehouden en altijd < 0,5 ppm. Als de NO₂ > 0,5 ppm is, moet het toedieningssysteem worden gecontroleerd op defecten, moet de NO₂-analyser opnieuw worden geïjkt en moet de Neophyr-concentratie en/of de FiO₂ worden verlaagd. Als de Neophyr-concentratie onverwacht verandert, moet het toedieningssysteem op defecten worden gecontroleerd en de analyser opnieuw worden geïjkt.

Tijdens de behandeling moet altijd NO₂-bewaking worden uitgevoerd: dit is de enige manier om te garanderen dat de NO₂-concentratie zo laag mogelijk wordt gehouden. Het NO-toedieningssysteem dient van oorsprong voorzien te zijn van een systeem dat continue NO₂-bewaking uitvoert, anders moet een extra NO₂-monitor aanwezig zijn. Om de duur van het contact tussen NO en lucht/zuurstof te minimaliseren en zo de NO₂-productie te minimaliseren dienen de volgende maatregelen te worden toegepast:

- De NO-injectielijn dient te worden aangesloten op de inspiratietak, na de bevochtiger (indien aanwezig).
- De afstand tussen het NO-injectiepunt en de naar de monitor lopende gasbemonsteringslijn dient waar mogelijk groter dan 60 centimeter en kleiner dan 90 centimeter te zijn. Deze afstand maakt optimale verdunning van NO mogelijk en beperkt de vorming van NO₂ door een kortere duur van het contact tussen NO en zuurstof.

Het risico op bloedings- en hemostasestoornissen

Uit dieronderzoek is gebleken dat NO invloed kan hebben op de hemostase, wat leidt tot een langere bloedingstijd. De gegevens bij menselijke volwassenen zijn tegenstrijdig, en in gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken met pasgeborenen is geen toename van het aantal bloedingscomplicaties waargenomen.

Controle van de bloedingstijd wordt aanbevolen wanneer Neophyr langer dan 24 uur wordt toegediend aan patiënten die kwantitatieve of functionele trombocytenafwijkingen hebben, die een tekort aan stollingsfactoren hebben of die anticoagulantia krijgen.

Het risico van gebruik in combinatie met andere op cGMP of cAMP inwerkende vasodilatoren

Gecombineerd gebruik met andere vasodilatoren (bijv. sildenafil) is niet uitgebreid bestudeerd. Beschikbare gegevens duiden op additieve effecten op de centrale circulatie, de pulmonale arteriële druk en de rechterventrikelfunctie. Het combineren van stikstofmonoxide voor inhalatie met andere op het cGMP- of cAMP-systeem inwerkende vasodilatoren dient behoedzaam te gebeuren.