

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### NOXAP 800 ppm mol/mol, medicinaal gas, samengeperst Werkzaam bestanddeel: stikstofmonoxide

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of andere zorgverleners.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of andere zorgverleners.

#### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is NOXAP en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u NOXAP krijgt
3. Hoe wordt NOXAP gegeven
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt NOXAP bewaard
6. Aanvullende informatie

#### **1. WAT IS NOXAP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

NOXAP is een gasmengsel dat ingeademd wordt.

NOXAP is een medicinaal, samengeperst gas dat bestaat uit een gasmengsel met 800 ppm mol/mol stikstofmonoxide.

##### ***Waarvoor wordt NOXAP gebruikt?***

NOXAP mag uitsluitend door professionele zorgverleners worden toegediend en is uitsluitend bestemd voor gebruik in ziekenhuizen. NOXAP is aangewezen voor de volgende aandoeningen:

1. **Bij pasgeborenen die te weinig zuurstof in het bloed hebben** (hypoxemische respiratoire insufficiëntie) door verschillende oorzaken.

NOXAP zorgt ervoor dat er meer zuurstof in het bloed wordt opgenomen en minder vaak een hart-longmachine nodig is.

#### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U NOXAP KRIJGT**

**NOXAP mag niet worden gebruikt in de volgende situaties:**

- Bij pasgeborenen die afhankelijk zijn van een rechtstreekse verbinding tussen de rechter- en de linkerhelft van het hart of bij wie veel bloed rechtstreeks van de linker hart helft naar de rechter hart helft stroomt.
- Patiënten met een aangeboren of verworven tekort aan twee specifieke enzymen (methemoglobinereductase (MetHb-reductase) of glucose 6-fosfaatdehydrogenase (G6PD)).

**NOXAP moet extra voorzichtig worden gebruikt:**

- Bij patiënten bij wie de linker hartkamer niet goed werkt, kan NOXAP hartfalen en vochtophoping in de longen (longoedeem) veroorzaken.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

*Zuurstof:* In aanwezigheid van zuurstof vormt stikstofmonoxide snel stoffen die giftig zijn voor de longen. Om dit te vermijden, vindt continue bewaking plaats tijdens de behandeling met NOXAP.

*Middelen die stikstofmonoxide afgeven:* Geneesmiddelen voor het hart, zoals natriumnitroprusside en nitroglycerine, kunnen het effect van NOXAP versterken, waardoor het risico van methemoglobine in het bloed toeneemt (methemoglobine is een bepaalde vorm van rode bloedkleurstof die onder bepaalde omstandigheden problemen kan veroorzaken).

Geneesmiddelen die de concentratie van methemoglobine verhogen: wanneer geneesmiddelen zoals alkylnitraten, sulfonamiden en prilocaïne tegelijk met stikstofmonoxide worden toegediend, neemt het risico van methemoglobine in het bloed toe.

Er zijn elkaar versterkende effecten gemeld bij toediening van middelen die de bloedvaten nauwer maken (almitrine, fenylefrine), prostacycline en fosfodiësteraseremmers, zonder dat er meer bijwerkingen optraden.

Ingeademd stikstofmonoxide is gelijktijdig gebruikt met tolazoline, dopamine, dobutamine, norepinefrine, steroïden en surfactanten zonder dat wisselwerking tussen de geneesmiddelen is waargenomen.

De arts beslist of NOXAP met andere geneesmiddelen kan worden gebruikt en bewaakt uw behandeling nauwgezet.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

NOXAP mag niet tijdens zwangerschap worden gebruikt. Er zijn schadelijke effecten te verwachten omdat methemoglobine als schadelijk voor de foetus wordt beschouwd en gebleken is dat stikstofmonoxide schadelijk voor genen kan zijn doordat het structurele veranderingen in DNA veroorzaakt.

Passieve blootstelling aan stikstofmonoxide tijdens zwangerschap en borstvoeding dient bij mensen te worden vermeden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er is geen informatie over negatieve effecten op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

## **3. HOE WORDT NOXAP GEGEVEN**

NOXAP mag uitsluitend door professionele zorgverleners worden toegediend en is uitsluitend bestemd voor gebruik in ziekenhuizen.

NOXAP wordt via inademing toegediend. Hierbij wordt een systeem gebruikt dat ervoor zorgt dat de longen de voorgeschreven hoeveelheid stikstofmonoxide krijgen. NOXAP wordt daartoe verdund met een mengsel van zuurstof en lucht.

Uw arts stelt de dosis en de duur van uw behandeling met NOXAP vast.

**Als u meer NOXAP krijgt dan zou mogen,** geeft het toedieningssysteem een waarschuwingssignaal af. Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of het antigifcentrum (070/245.245). Uw arts vermindert of staakt de toediening van NOXAP dan en beslist vervolgens hoe u verder het beste kunt worden behandeld.

**Als u geen NOXAP meer krijgt**

Tegen het eind van de behandeling verlaagt uw arts de dosis NOXAP geleidelijk. Behandeling met NOXAP mag niet abrupt worden afgebroken omdat uw longen zich eerst weer moeten aanpassen aan de gewone zuurstofconcentratie in de lucht.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of andere zorgverleners.

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan NOXAP bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Uw arts let op het ontstaan van bijwerkingen en houdt eventuele bijwerkingen nauwgezet onder controle. Het is niet waarschijnlijk dat u zelf iets van deze bijwerkingen merkt.

##### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

- Als de concentratie stikstofmonoxide in uw bloed verhoogd is, is er risico op het ontstaan van methemoglobine in het bloed. Als dat het geval is, kan het bloed minder zuurstof vervoeren dan normaal. Als dit gebeurt, verlaagt uw arts de dosis stikstofmonoxide onmiddellijk om ervoor te zorgen dat uw bloed weer de normale hoeveelheid zuurstof kan vervoeren. Bij kinderen of bij patiënten die te weinig van het enzym methemoglobinereductase hebben, kan het risico groter zijn. Het komt zeer zelden voor (bij minder dan 1 per 10.000 patiënten) dat er meer dan 5% methemoglobine ontstaat wanneer stikstofmonoxide wordt ingeademd bij concentraties die kleiner zijn dan 20 ppm.
- *Bloedingstijd*: In een onderzoek dat uitgevoerd is voordat het middel in ziekenhuizen mocht worden gebruikt, is geconstateerd dat ingeademd stikstofmonoxide de bloedingstijd kan verlengen (de bloedingstijd is de tijd die het mag duren voordat het bloed stolt bij bijvoorbeeld een wond). In gecontroleerd klinisch onderzoek zijn wat betreft bloedingscomplicaties echter geen belangrijke verschillen gevonden tussen de controlegroep en de behandelgroep.

##### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

- 30% tot 45% van de gevallen reageert onvoldoende op de behandeling.
- Een aanzienlijke verhoging van de stikstofdioxidespiegel bij lage werkzame doses (minder dan 20 ppm) ingeademd stikstofmonoxide is, evenals klinische vergiftigingverschijnselen van stikstofdioxide, een zeer zeldzame complicatie (komt voor bij minder dan 1 per 10.000 patiënten).
- Het plotseling afbreken van de behandeling met ingeademd stikstofmonoxide leidt zeer vaak (bij meer dan 1 per 10 patiënten) tot snelle ongewenste reacties, zoals versterkt samentrekken van bloedvaten in de longen en te weinig zuurstof in het bloed.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of andere zorgverleners.

#### **5. HOE WORDT NOXAP BEWAARD**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

NOXAP mag niet meer worden gebruikt na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket op de gascilinder na EXP.

Alle voorschriften voor het omgaan met drukgasclinders moeten worden opgevolgd.

De opslag staat onder toezicht van specialisten van het ziekenhuis. Gascilinders moeten worden bewaard in goed geventileerde ruimten of in een geventileerde loods waar de cilinders tegen regen en direct zonlicht zijn beschermd.

De gascilinders moeten worden beschermd tegen schokken en vallen, alsmede tegen oxiderende en ontvlambare materialen, vocht en warmte- of ontstekingsbronnen.

#### Bewaren in de apotheek

De gascilinders dienen te worden bewaard in een goed geventileerde, schone en met een slot afgesloten ruimte die uitsluitend bestemd is voor de opslag van medicinale gassen. Deze ruimte dient te zijn voorzien van een aparte speciale inrichting voor de opslag van cilinders met stikstofmonoxide.

#### Bewaren op de medische afdeling

De gascilinders dienen te worden bewaard in een ruimte met geschikte hulpmiddelen die ervoor moeten zorgen dat de gascilinders rechtop blijven staan.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat NOXAP

NOXAP is een combinatie van gassen.

- Het werkzame bestanddeel is: stikstofmonoxide 800 ppm mol/mol
- Het andere bestanddeel is: stikstof.

### Hoe ziet NOXAP er uit en wat is de inhoud van de verpakking

NOXAP is een medicinaal, samengeperst gas.

NOXAP wordt bewaard in hogedruk-gascilinders vervaardigd van aluminium of aluminium met een buitenlaag van elastomeren. De ventielen waarmee de gascilinders worden gesloten, zijn vervaardigd van roestvrij staal. De verpakkingsgrootten van de gascilinders zijn 5 l, 10 l, 20 l en 40 l.

Deze gascilinders worden met NOXAP als gas gevuld tot een druk van 200 bar. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

<i>Verpakkingsgrootten (liter)</i>	<i>Vuldruk (bar)</i>	<i>Hoeveelheid in liters van het mengsel 800 ppm NO/N<sub>2</sub></i>	<i>Hoeveelheid in m<sup>3</sup> van het mengsel 800 ppm NO/N<sub>2</sub></i>
<i>5</i>	<i>200</i>	<i>945</i>	<i>0,945</i>
<i>10</i>	<i>200</i>	<i>1890</i>	<i>1,890</i>
<i>20</i>	<i>200</i>	<i>3780</i>	<i>3,780</i>
<i>40</i>	<i>200</i>	<i>7560</i>	<i>7,560</i>

De kleurencode van de cilinder is een turquoiseblauwe schouder op het witte lichaam van de cilinder.

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

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Air Products N.V.  
Waverssesteenweg 1789  
1160 Brussel  
België

#### Fabrikant:

S.E. de CARBUROS METÁLICOS S.A.  
C/ Aragón 300, 08009-Barcelona

Spanje

**Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen : BE355643**

**Indeling voor de aflevering:** Geneesmiddel op medisch voorschrift

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

België: NOXAP 800 ppm mol/mol, medicinaal gas, samengeperst

Nederland: NOXAP 800 ppm mol/mol, medicinaal gas, samengeperst

Frankrijk: NOXAP 800 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé

Portugal: NOXAP 800 ppm mol/mol, gás medicinal, comprimido

Tsjechië: NOXAP 800 ppm mol/mol, medicijnální plyn, stlačený

Duitsland: NOXAP 800 ppm Mol/Mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

Verenigd Koninkrijk: NOXAP 800 ppm mol/mol, medicinal gas, compressed

Spanje: NOXAP 800 ppm moles/mole, gas medicinal comprimido

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in 12/2009.**

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

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NOXAP 800 ppm mol/mol, medicinaal gas, samengeperst

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Stikstofmonoxide (NO) 800 ppm mol/mol

Stikstofmonoxide (NO) 0,8 ml in stikstof (N<sub>2</sub>) 999,2 ml

Een bij 200 bar gevulde cilinder van 5 liter bevat 945 liter (= 0,945 m<sup>3</sup>) gas bij 1 bar druk en 15 °C

Een bij 200 bar gevulde cilinder van 10 liter bevat 1890 liter (= 1,890 m<sup>3</sup>) gas bij 1 bar druk en 15 °C

Een bij 200 bar gevulde cilinder van 20 liter bevat 3780 liter (= 3,780 m<sup>3</sup>) gas bij 1 bar druk en 15 °C

Een bij 200 bar gevulde cilinder van 40 liter bevat 7560 liter (= 7,560 m<sup>3</sup>) gas bij 1 bar druk en 15 °C

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, samengeperst.

Geur- en kleurloos gas.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van pasgeborenen  $\geq$  34 weken zwangerschap met hypoxemische respiratoire insufficiëntie en klinisch of echocardiografisch bewijs van pulmonale hypertensie, teneinde de oxygenatie te verbeteren en de behoefte aan extracorporale membraanoxygenatie te reduceren.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Stikstofmonoxide mag uitsluitend worden voorgeschreven door een arts die bevoegd is stikstofmonoxide te gebruiken en mag uitsluitend worden toegediend door ervaren personeel dat bevoegd is stikstofmonoxide te gebruiken.

#### Dosering

De dosering wordt vastgesteld overeenkomstig de medische toestand van de patiënt.

De maximale aanbevolen dosis NOXAP is 20 ppm; deze dosis mag niet worden overschreden.

#### Pasgeborenen

NOXAP mag pas worden gebruikt nadat optimale ademhalingsondersteuning is ingesteld. NOXAP dient te worden gebruikt bij beademde baby's die naar verwachting > 24 uur ademhalingsondersteuning nodig hebben.

Voor een betere respons op NOXAP bij hypoxemische respiratoire insufficiëntie is het noodzakelijk voor optimaal aanspreken van de alveoli te zorgen via afstelling van de ademdruk en het ademvolume, het gebruik van surfactanten, hoogfrequente beademing en positiegedrukbeademing aan het eind van de uitademing.

— Pasgeborenen  $\geq$  34 weken zwangerschap: De maximale aanbevolen dosis NOXAP is 20 ppm; deze dosis mag niet worden overschreden. De dosis moet zo snel mogelijk, en in de eerste 4 tot 24 uur van

de behandeling, geleidelijk worden verlaagd tot 5 ppm of minder, titrerend op geleide van de behoefte van de individuele patiënt, zo lang de klinische parameters (oxygenatie, arteriële pulmonale druk) binnen de gewenste grenzen blijven. Behandeling met ingeademd stikstofmonoxide moet worden gehandhaafd tot zodanige verbetering in oxygenatie bij de pasgeborene wordt waargenomen dat de fractie ingeademde zuurstof afgenomen is tot minder dan 60% ( $\text{FiO}_2 < 0,60$ ).

De behandeling kan worden voortgezet tot de zuurstofdesaturatie is opgelost en de patiënt zo ver is dat behandeling met NOXAP geleidelijk kan worden gestaakt. De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De duur is variabel, maar meestal korter dan 4 dagen. Raadpleeg rubriek 4.1 als er geen respons op het ingeademde stikstofmonoxide is.

### **Aanvullende informatie over bijzondere populaties**

Er is geen relevante informatie gevonden voor aanbevelingen voor dosisaanpassingen bij bijzondere populaties, zoals patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Bij deze populaties is derhalve voorzichtigheid geboden.

### **Afwennen**

Toediening van NOXAP mag vanwege het risico op een ‘rebound’-effect niet plotseling worden afgebroken. Behandeling met NOXAP mag pas worden gestaakt wanneer de klinische symptomen die de indicatie voor het starten van de behandeling vormden, op bevredigende niveaus gestabiliseerd zijn en, bij gevallen van hypoxemische respiratoire insufficiëntie, wanneer de parameters voor ondersteunende beademing ( $\text{FiO}_2$  en PEEP) substantieel afgenomen zijn of na 96 uur behandelen.

Wanneer besloten is de behandeling met ingeademd stikstofmonoxide te beëindigen, moet de dosis in een tijdsduur van 30 minuten tot 1 uur worden teruggebracht tot 1 ppm.

Als geen veranderingen in oxygenatie optreden tijdens de toediening van NOXAP bij 1 ppm, wordt de  $\text{FiO}_2$  met 10% tot 20% verhoogd en wordt de toediening van NOXAP beëindigd. De patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van hypoxemie. Als de oxygenatie met meer dan 20% daalt, moet de behandeling met NOXAP worden hervat bij 5 ppm en beëindiging van de behandeling 12 tot 24 uur later opnieuw worden beoordeeld. Wanneer het na 4 dagen niet mogelijk is de behandeling met NOXAP te staken, moet de pasgeborene uitgebreid diagnostisch worden onderzocht op begeleidende aandoeningen.

### **Wijze van toediening**

De wijze waarop NOXAP wordt toegediend, kan van invloed zijn op het toxiciteitsprofiel van het geneesmiddel. Aanbevelingen voor de toediening moeten worden opgevolgd.

Stikstofmonoxide wordt normaliter via mechanische beademing bij de inademing toegediend aan de patiënt nadat het middel verdund is met een mengsel van zuurstof en lucht en met gebruikmaking van een apparaat voor de toediening van stikstofmonoxide dat conform normen van de Europese Gemeenschap (CE-gemarkeerd) toegelaten is voor klinisch gebruik. Rechtstreekse endotracheale toediening zonder verdunning is gecontra-indiceerd vanwege het risico op lokale beschadiging van het slijmvlies wanneer dit in contact komt met het gas.

NO moet goed worden gemengd met andere gassen in het beademingscircuit. Het is raadzaam te zorgen voor een zo kort mogelijke duur van het contact tussen het stikstofmonoxide en de zuurstof in het inademingscircuit teneinde het risico op vorming van toxische oxidatiederivaten in het ingeademde gas te beperken. Aanbevolen wordt derhalve het verdunningsmiddel van stikstofmonoxide toe te dienen in de inademingstak van het beademingscircuit of boven het Y-stuk. Dit dient op ten minste 15 cm afstand van de mond van de patiënt plaats te vinden om ervoor te zorgen dat er een homogeen mengsel met het gas uit het beademingsapparaat kan ontstaan. Bij gebruik in continue toedieningsmodus dient NOXAP voorbij de bevochtiger en zo dicht mogelijk bij de patiënt in het beademingscircuit te worden ingebracht.

Het toedieningssysteem moet een constante concentratie van ingeademd NOXAP leveren, ongeacht welke beademingsapparatuur wordt gebruikt.

- Bij pasgeborenen die met continue flow worden beademd, kan NOXAP worden toegediend via een continue flow in de inademingstak van het beademingscircuit.
- Bij patiënten die met intermitterende flow worden beademd, kan toepassing van continue NO-flow tot hogere NO<sub>2</sub>-concentraties leiden, evenals tot ophoping van een kleine hoeveelheid NO in de inademingstak van het circuit tijdens de uitademing van de patiënt, aangezien dit een bron is van een hogere NO-concentratie en een lagere FiO<sub>2</sub>-concentratie. Het toedieningssysteem van stikstofmonoxide in het beademingssysteem met intermitterende flow moet deze concentratiepieken voorkomen. Gesynchroniseerde sequentiële toediening in de inademingsfase wordt aanbevolen.

Om fouten in de dosering te vermijden moet de concentratie van ingeademd NOXAP continu worden bijgesteld in de inademingstak van het circuit vlakbij de patiënt en bij de tip van de endotracheale tube. De concentratie van stikstofdioxide (NO<sub>2</sub>) en de FiO<sub>2</sub> moeten eveneens op dezelfde plaats worden bijgesteld met een gekalibreerd en in de EU toegelaten bewakingsapparaat.

De NO<sub>2</sub>-concentratie in het ingeademde mengsel moet zo laag mogelijk zijn. Als de NO<sub>2</sub>-concentratie hoger dan 0,5 ppm wordt, moet de dosis NOXAP en/of de FiO<sub>2</sub> worden verlaagd, nadat eventuele storingen in het toedieningssysteem zijn uitgesloten.

Voor de veiligheid van de patiënt moeten geschikte alarmen worden ingesteld voor NOXAP ( $\pm 2$  ppm van de voorgeschreven dosis), NO<sub>2</sub> (maximaal 0,5 ppm) en FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ).

Als een onverwachte verandering in de NOXAP-concentratie ontstaat, moet het toedieningssysteem worden gecontroleerd op defecten en moet de analysator opnieuw worden gekalibreerd.

De druk in de NOXAP-gascilinder moet worden bewaakt om de gascilinder zonder onderbreking of verandering van de behandeling te kunnen verwisselen. Er moet ook een reservevoorraad gascilinders aanwezig zijn om de cilinder op het juiste moment te kunnen verwisselen.

Er moeten een noodstroomvoorziening en een reservesysteem voor toediening van het stikstofmonoxide aanwezig zijn voor het geval het systeem defect raakt of de elektriciteit uitvalt. De elektriciteitsvoorziening van de bewakingsapparatuur moet onafhankelijk zijn van de werking van het toedieningsapparaat.

Behandeling met NOXAP moet beschikbaar zijn voor mechanische en handmatige beademing, tijdens transport van de patiënt en tijdens reanimatie. De arts moet bij het hoofd van de patiënt kunnen om een reservetoedieningssysteem van stikstofmonoxide te kunnen aanbrengen.

### **Blootstellingsgrenzen voor ziekenhuispersoneel**

De maximale blootstellingsgrens (gemiddelde blootstelling) van ziekenhuispersoneel aan stikstofmonoxide is in arbeidswetten vastgesteld op 25 ppm in een periode van 8 uur (30 mg/m<sup>3</sup>); de corresponderende grens voor NO<sub>2</sub> is in de meeste Europese landen 2 tot 3 ppm (4 tot 6 mg/m<sup>3</sup>). Deze grenzen extrapolierend naar intensive care-afdelingen, waar inademing van NO gedurende 24 uur kan plaatsvinden, is het verstandig de atmosferische NO<sub>2</sub>-concentratie lager te houden dan 1,5 ppm. Continue controle van de atmosferische NO<sub>2</sub>-concentratie is verplicht.

### **Controle op de vorming van stikstofdioxide**

In gasmengsels met stikstofmonoxide (NO) en zuurstof (O<sub>2</sub>) wordt snel stikstofdioxide (NO<sub>2</sub>) gevormd.

In reactie met zuurstof produceert stikstofmonoxide stikstofdioxide (NO<sub>2</sub>) in wisselende hoeveelheden, afhankelijk van de NO- en O<sub>2</sub>-concentraties. NO<sub>2</sub> is een toxisch gas dat een ontstekingsreactie in de luchtwegen kan teweegbrengen; om deze reden moet de aanmaak van NO<sub>2</sub> nauwgezet worden gevolgd.

Onmiddellijk vóór aanvang van de behandeling is het bij alle patiënten noodzakelijk geëigende procedures uit te voeren om alle NO<sub>2</sub> uit het systeem te verdrijven. De NO<sub>2</sub>-concentratie moet zo laag mogelijk worden gehouden en moet altijd  $< 0,5$  ppm zijn. Als de NO<sub>2</sub>  $> 0,5$  ppm is, moet het toedieningssysteem worden gecontroleerd op defecten, de NO<sub>2</sub>-analysator opnieuw worden gekalibreerd en indien mogelijk de hoeveelheid NOXAP en de FiO<sub>2</sub> worden verlaagd.

### **Controle op de vorming van methemoglobine (metHb)**

Na inademing van stikstofmonoxide zijn voornamelijk methemoglobine en nitraat de eindproducten van stikstofmonoxide die in de systemische circulatie terechtkomen. Het nitraat wordt via de urinewegen uitgescheiden, het methemoglobine wordt afgebroken door methemoglobinereductase.

Bij pasgeborenen is de mate van MetHb-reductase-activiteit lager dan bij volwassenen, reden waarom de methemoglobineconcentratie in het bloed moet worden bewaakt. De MetHb-spiegel moet binnen 4 uur na aanvang van de behandeling met NOXAP worden gemeten met een analysator die correct onderscheid maakt tussen het foetale hemoglobine en het MetHb. Als het MetHb > 2,5% is, moet de dosis NOXAP worden verlaagd. Als het MetHb hoger wordt dan 5%, moet de toediening van stikstofmonoxide worden gestaakt en moet worden beoordeeld of toediening van reductiemiddelen zoals methyleenblauw nodig is. Hoewel een aanzienlijke stijging van de MetHb-spiegel niet vaak voorkomt, aangezien de spiegel bij de eerste bepaling laag is, is het raadzaam de meting van het MetHb daarna elke 12 tot 24 uur te herhalen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Pasgeborenen met een bekende afhankelijkheid van een rechts-links-shunt of pasgeborenen met een aanzienlijke links-rechtsshunt.
- Patiënten met een congenitale of verworven tekort aan methemoglobinereductase (MetHb-reductase) of glucose 6-fosfaatdehydrogenase (G6PD).
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Voorzorgsmaatregelen ter vermindering van blootstelling tijdens behandeling met ingeademd NOXAP**

- Volg de standaard werkprocedures op tijdens het klaarmaken en gebruiken van NOXAP.
- Installeer afvoersystemen op beademingsapparaten om de door de patiënt uitgedemde lucht af te vangen.
- Neem luchtmonsters tijdens het opleiden van therapeuten in toepassing van iNO-behandelingen.
- Er kunnen draagbare persoonlijke alarmapparaten worden verschaft die het personeel waarschuwen als de omgevingsconcentraties van NO of NO<sub>2</sub> tot boven de veiligheidsgrenzen voor de werkomgeving stijgen.

#### **Voorzorgsmaatregelen ter vermindering van het onvoorzien legen van een gascilinder en verdere acties**

Spontane lekkage van stikstofmonoxide uit een gascilinder komt door de uitpuittende controles in de vulruimten zelden voor. Er kan per ongeluk gas ontsnappen als de cilinder zodanig zwaar valt dat het ventiel beschadigd raakt en er gas ontsnapt. Dit zou een uitzonderlijk geval zijn omdat gascilinders en ventieelpakkingen moeten voldoen aan EN 962 Cylinder Valve Protection & Tests. Dit probleem is als volgt te vermijden:

- Het ziekenhuispersoneel moet de gascilinder altijd rechtop vastzetten en controleren of de cilinder stevig vastzit om te voorkomen dat de cilinder omvalt of omgegooid wordt.
- De gascilinders moeten met zorg worden gehanteerd; er moet voor worden gewaakt dat de cilinders niet vallen of aan abrupte schokken blootstaan.
- Gascilinders mogen uitsluitend worden verplaatst met geschikte typen en maten transportmiddelen en apparaten die voor dat doel dienen.
- Als per ongeluk gas ontsnapt, is gasvormige lekkage van NO op te sporen doordat NO een kenmerkende oranjebruine kleur en een scherpe, zoete en metalen geur heeft. De aanbevolen acties zijn het ontruimen van het vertrek en het openen van ramen naar buiten.
- Bij opslag in een kast of een afgesloten ruimte dient een ventilator te worden geïnstalleerd die rechtstreeks naar buiten uitstoot teneinde een negatieve druk in de cilinderopslagruimte te handhaven.
- Installatie van NO- en N<sub>2</sub>-bewakingssystemen voor continue controle van de NO- en N<sub>2</sub>-concentratie in afgesloten opslagruimten voor NO-gascilinders en ruimten voor ademhalingszorg kan nuttig zijn

om het personeel te waarschuwen als er per ongeluk gas ontsnapt. (Stikstofgas kan de omgevingslucht verdringen en de zuurstofconcentratie in de omgeving verlagen.)

## Opleiding voorafgaande aan toediening van het product

Speciale professionele afdelingen en teams dienen vóór toediening van stikstofmonoxide adequaat opgeleid te zijn in *standaard werkprocedures* voor het gebruik van het stikstofmonoxidetoedieningssysteem.

Verplichte sleutelementen van de opleiding van ziekenhuispersoneel zijn:

- Kennis van de juiste methode voor het opstellen van de configuratie en het op elkaar aansluiten van de NOXAP-gascilinder, de toedieningsapparatuur en de apparatuur voor ondersteunende beademing van de patiënt.
- Operationele aspecten
  - Raadpleeg vóór gebruik de controlelijst (een reeks bij alle patiënten uit te voeren stappen onmiddellijk vóór aanvang van de behandeling teneinde te garanderen dat het systeem correct werkt en de NO<sub>2</sub> uit het systeem verdreven is).
  - Configuratie van het apparaat voor toediening van de concentratie stikstofmonoxide
  - Configuratie van de maximum- en minimumgrenzen voor de alarmen in de NO-, NO<sub>2</sub>- en O<sub>2</sub>-bewakingsapparatuur.
  - Gebruik van het met de hand te bedienen reservetoedieningssysteem.
  - Juiste procedures voor het verwisselen van de gascilinder en het ontfluchten van het systeem.
  - Storingsalarmen.
  - Kalibratie van de NO-, NO<sub>2</sub>- en O<sub>2</sub>-bewakingsapparatuur.
  - Maandelijks systeemcontroleprocedures.

## Evaluatie van de behandelrespons

Bij pasgeborenen  $\geq 34$  weken zwangerschap met hypoxemische respiratoire insufficiëntie en klinisch of echocardiografisch bewijs van pulmonale hypertensie reageert een deel van de patiënten niet op behandeling met ingeademd NO. Het percentage niet-responders ligt tussen 30% en 45%, afhankelijk van de vooraf vastgestelde klinische waarden voor een gunstige respons. Conventionele responsindicatoren zijn een verhoging van de oxygenatie-index met 20% en/of een verlaging van de arteriële pulmonale druk met 20%. Een lagere respons in oxygenatie is aangegeven bij pasgeborenen met het meconiumaspiratiesyndroom. Voorts is de werkzaamheid van toepassing van ingeademd NO bij patiënten met congenitale hernia diaphragmatica niet aangetoond in klinisch onderzoek.

Als de klinische respons na 4 tot 6 uur toediening van NOXAP niet als adequaat wordt beschouwd, dienen de volgende mogelijkheden te worden bestudeerd:

- Als de toestand van de patiënt blijft achteruitgaan of niet verbetert, moet toepassing van een noodstelsel zoals extracorporale membraanoxygenatie worden overwogen, indien dit mogelijk en geïndiceerd is op basis gedefinieerde en vooraf vastgestelde criteria. Een constant hoge oxygenatie-index ( $> 20$ ) of alveolair-arteriële zuurstofgradiënt ( $AaO_2 > 600$ ) na 4 uur iNO-therapie duidt op een urgente noodzaak om met extracorporale membraanoxygenatie te starten. Wanneer geen respons op de toediening van NOXAP plaatsvindt, moet de behandeling worden gestaakt; de behandeling mag echter niet plotseling worden afgebroken omdat dit verhoging van de pulmonale arteriële druk (PAP) en/of verslechtering van de bloedoxygenatie ( $PaO_2$ ) kan teweegbrengen. Beide situaties kunnen zich eveneens voordoen bij pasgeborenen die geen duidelijke respons op behandeling met NOXAP vertonen. Het geleidelijk staken van ingeademd stikstofmonoxide moet voorzichtig plaatsvinden (zie rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening: Afwennen").
- Bij patiënten die naar een ander ziekenhuis moeten worden overgebracht, moet de toediening van stikstofmonoxide tijdens het vervoer van de patiënt gegarandeerd zijn om te voorkomen dat zijn/haar gezondheidstoestand verslechtert als gevolg van een plotselinge onderbreking van de behandeling met NOXAP.

## **Bewaking van de ventrikelfunctie**

Wat betreft interventriculaire of interauriculaire communicatie veroorzaakt inademing van NOXAP een toename van de bloedstroom in de links-rechtsshunt als gevolg van het vasodilaterende effect van stikstofmonoxide in de longen.

De toename van de pulmonale bloedstroom bij patiënten met een linkerventrikeldisfunctie kan leiden tot cardiale insufficiëntie en het ontstaan van longoedeem. Zorgvuldige bewaking van de cardiale output, de linkeratriumdruk of de pulmonale capillaire wiggedruk is in deze situatie belangrijk. Derhalve wordt aanbevolen om vóór toediening van stikstofmonoxide de arteria pulmonalis te katheteriseren of de centrale hemodynamiek echocardiografisch te onderzoeken.

## **Controle van de hemostase**

Uit experimenteel onderzoek met dieren is gebleken dat interactie tussen NO en de hemostase mogelijk is, met als gevolg een langere bloedingstijd. De gegevens bij volwassen mensen zijn tegenstrijdig, en in gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij pasgeborenen zijn geen significante bloedingscomplicaties waargenomen.

Bewaking van de bloedingstijd wordt aanbevolen tijdens toediening van NOXAP gedurende meer dan 24 uur bij patiënten die lijden aan numerieke of functionele trombocytenafwijkingen of een tekort aan stollingsfactoren, en bij patiënten die ontsteld worden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*Zuurstof:* In aanwezigheid van zuurstof oxideert stikstofmonoxide, waarbij snel derivaten worden gevormd die toxisch zijn voor het bronchiolair epitheel en het alveolocapillaire membraan. Stikstofdioxide (NO<sub>2</sub>) is de belangrijkste verbinding die gevormd wordt; tijdens de behandeling met stikstofmonoxide moet de NO<sub>2</sub>-concentratie < 0,5 ppm zijn bij toediening van < 20 ppm stikstofmonoxide. Als de NO<sub>2</sub>-concentratie op enig moment hoger dan 1 ppm wordt, moet de dosis stikstofmonoxide onmiddellijk worden verlaagd. Zie de informatie over de bewaking van NO<sub>2</sub> in rubriek 4.2.

*NO-donoren:* De donorverbindingen van stikstofmonoxide, waaronder natriumnitroprusside en nitroglycerine, kunnen een aanvullend effect op NOXAP hebben wat betreft het risico op het ontstaan van methemoglobinemie.

Er is een verhoogd risico op het ontstaan van methemoglobinemie als naast stikstofmonoxide geneesmiddelen worden toegediend die de methemoglobineconcentratie verhogen (bijvoorbeeld alkylnitraten, sulfonamiden en prilocaïne). Daarom moeten geneesmiddelen die het methemoglobine verhogen, voorzichtig worden toegepast tijdens behandeling met ingeademd stikstofmonoxide.

Er zijn synergistische effecten gemeld bij toediening van vasoconstrictors (almitrine, fenylefrine), prostacycline en fosfodiësteraseremmers, zonder toename van bijwerkingen.

Ingeademd stikstofmonoxide is gelijktijdig gebruikt met tolazoline, dopamine, dobutamine, norepinefrine, steroïden en surfactanten zonder dat geneesmiddelinteracties zijn waargenomen.

Experimenteel onderzoek duidt erop dat stikstofmonoxide, en ook stikstofdioxide, chemisch met het surfactant en de eiwitten daarvan kan reageren zonder dat dit aangetoonde klinische gevolgen heeft.

Er is weliswaar geen gecontroleerd onderzoek naar interactie met voedsel gedaan, maar dergelijke interacties zijn niet waargenomen in klinisch onderzoek bij patiënten met langdurige wisselende toediening.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Het effect van toediening van NOXAP aan zwangere vrouwen is niet bekend. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan (zie rubriek 5.3). Er zijn echter schadelijke effecten te verwachten aangezien methemoglobine als schadelijk voor de foetus wordt beschouwd en gebleken is dat stikstofmonoxide genotoxisch kan zijn (zie rubriek 5.3) door het induceren van structurele veranderingen in DNA. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

NOXAP dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, zoals bij levensgevaar.

### Borstvoeding

Niet bekend is of NOXAP in menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Er is geen experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar de uitscheiding van NOXAP in melk. Passieve blootstelling aan stikstofmonoxide tijdens zwangerschap en borstvoeding dient bij de mens te worden vermeden.

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

Baby's en in het ziekenhuis opgenomen patiënten: niet van toepassing.

## 4.8 Bijwerkingen

Bekende bijwerkingen zijn ingedeeld naar de diverse systeem/orgaanklassen. Classificatie op basis van frequentie is niet goed mogelijk omdat hiernaar geen gestructureerd onderzoek is gedaan. Waar het op basis van de literatuur mogelijk was een redelijke schatting van de frequentie te maken, is deze in onderstaand overzicht aangegeven.

Beschrijving van frequenties: zeer vaak ( $>1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ ), zeer zelden ( $<1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

*Methemoglobinemie:* Het ontstaan van methemoglobinemie is dosisafhankelijk en een frequente complicatie bij inademing van hoge concentraties NO. Bij hoge methemoglobinespiegels ontstaat weefselhypoxie.

De vorming van methemoglobine  $> 5\%$  bij inademing van stikstofmonoxideconcentraties  $< 20$  ppm komt zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) voor.

In de pediatrie populatie hebben pasgeborenen een verlaagde activiteit van MetHb-reductase, waardoor deze patiënten risico lopen op het ontstaan van methemoglobinemie.

*Hemostase:* In preklinisch onderzoek van stikstofmonoxide is bij dieren en in vitro remming van de trombocytenuitstrooming gebleken, maar klinisch onderzoek met mensen heeft tegenstrijdige resultaten opgeleverd. In uitgevoerd gecontroleerd klinisch onderzoek zijn wat betreft bloedingscomplicaties echter geen significante verschillen gevonden tussen de controlegroep en de behandelgroep.

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Geen respons:* Het hyporesponspercentage van de behandeling varieert van 30% tot 45% van de gevallen.

*Vorming van NO<sub>2</sub>:* De reactie tussen NO en O<sub>2</sub> waarbij NO<sub>2</sub> wordt gevormd, vindt snel plaats bij hoge NO-concentraties, maar langzaam bij de concentraties die bij de behandeling met ingeademd stikstofmonoxide worden gebruikt. Bij dieren ontstaan bij verhoogde NO<sub>2</sub>-spiegels ( $> 10$  ppm)

longoedeem, alveolaire bloedingen, veranderingen in de activiteit van het longsurfactant, hyperplasie van alveolaire cellen, intrapulmonale ophoping van fibrine, neutrofielen en macrofagen, en overlijden. Ook is inademing van NO<sub>2</sub> gedurende lange perioden in verband gebracht met degeneratie van interstitiële longcellen en matige emfysemateuze veranderingen.

Inademing van 2 ppm NO<sub>2</sub> verhoogt bij mensen de alveolaire permeabiliteit en de reactiviteit van de luchtwegen.

In de meeste klinische onderzoeken zijn bij lage therapeutische doses (< 20 ppm) van ingeademd NO geen significante verhogingen van NO<sub>2</sub>-spiegels gevonden, evenmin als aanwijzingen voor klinische toxiciteit van NO<sub>2</sub>, een zeer zeldzame (< 1/10.000) complicatie. De NO<sub>2</sub>-concentratie moet altijd zo laag mogelijk worden gehouden en < 0,5 ppm.

*Rebound-effect:* Na plotseling afbreken van de behandeling met ingeademd stikstofmonoxide komen snelle rebound-reacties, zoals versterkte pulmonale vasoconstrictie en hypoxemie, zeer vaak (>1/10) voor, wat cardiopulmonale collaps kan bespoedigen.

Het staken van NO na langdurige inademing gaat bij alle patiënten gedurende ongeveer een uur gepaard met voorbijgaande pulmonale hypertensie.

Klinisch is waargenomen dat na 10 tot 30 uur behandelen met ingeademd stikstofmonoxide het abrupt staken van NO bij ongeveer 75% van de patiënten rebound-symptomen veroorzaakt, hoofdzakelijk veranderingen in de gasuitwisseling met verschillende maten van afname van de zuurstofsaturatie. Bij een derde van deze patiënten ontstaat hemodynamische instabiliteit. De reductie van de PaO<sub>2</sub> is groter bij hogere concentraties toegediend NO. Om die reden lijkt het terugbrengen van de stikstofmonoxide-inademing tot 1 ppm voordat het wordt gestaakt de reductie van de PaO<sub>2</sub> te verkleinen.

*Bijwerkingen op lange termijn:* In alle uitgevoerde klinische onderzoeken is geen bewijs van bijwerkingen van de behandeling gevonden die heropname, speciale medische diensten, longziekte of neurologische gevolgen met zich meebrachten.

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering van NOXAP manifesteert zich als verhoging van de methemoglobine- en de NO<sub>2</sub>-spiegel.

- **Symptomen en behandeling**

Hoge NO<sub>2</sub>-spiegels kunnen acuut longletsel veroorzaken.

Een verhoogde methemoglobinespiegel reduceert de capaciteit voor transport van zuurstof in de circulatie. In klinisch onderzoek zijn NO<sub>2</sub>-spiegels > 3 ppm of methemoglobinespiegels > 7% behandeld door het verlagen van de dosis van ingeademd stikstofmonoxide of het afbreken van de toediening daarvan.

Methemoglobinemie die niet reageert op het reduceren of afbreken van de behandeling kan afhankelijk van de klinische situatie intraveneus worden behandeld met vitamine C, methyleenblauw of bloedtransfusie.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

**Farmacotherapeutische categorie:** overige producten voor het ademhalingsstelsel.

**ATC-code:** R07AX01

- **Werkingsmechanisme**

Stikstofmonoxide is een stof die door vele cellen van het organisme wordt geproduceerd.

Stikstofmonoxide ontspant de gladde vaatspieren door zich te binden aan het heemdeel van cytosolair guanylaatcyclase, waarbij het guanylaatcyclase geactiveerd wordt en de intracellulaire spiegel van

cyclisch guanosine-3'.5'-monofosfaat stijgt, wat op zijn beurt vasodilatatie veroorzaakt. Inademing van stikstofmonoxide veroorzaakt pulmonale vasodilatatie.

- **Farmacodynamische effecten**

Het therapeutische belang van ingeademd stikstofmonoxide is het bewerkstelligen van selectieve pulmonale vasodilatatie met minimale systemische cardiovasculaire effecten. Dat stikstofmonoxide selectieve pulmonale vasodilatatie veroorzaakt, komt doordat het snel inactief wordt door de reactie met de heemgroepen. De gemiddelde levensduur van NO in vivo is slechts enkele seconden.

Stikstofmonoxide verhoogt de partiële druk van arteriële zuurstof ( $\text{PaO}_2$ ) door het dilateren van de longvaten in de beter geventileerde gebieden van de long, waardoor de pulmonale bloedstroom geherdistribueerd wordt van de longgebieden met een lage ventilatie/perfusie-index (V/Q) naar gebieden met een normale index. Uit onderzoek is gebleken dat de farmacodynamische effecten zich al in de longen bij een lage concentratie van 1 ppm in de luchtweg voordoen.

- **Werkzaamheid en veiligheid**

In klinisch onderzoek is bij verschillende pathologische processen bevestigd dat ingeademd stikstofmonoxide het vermogen heeft de pulmonale vaatweerstand te verminderen en de oxygenatie te verbeteren.

De werkzaamheid van ingeademd stikstofmonoxide is onderzocht bij pasgeborenen met hypoxemische respiratoire insufficiëntie door verschillende oorzaken. Bij pasgeborenen met persisterende pulmonale hypertensie verbetert het inademen van NO de oxygenatie en wordt het risico kleiner dat oxygenatie via een extracorporaal membraan nodig is. In een meta-analyse van gerandomiseerde klinische onderzoeken bij baby's zonder congenitale hernia diaphragmatica met persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (n = 548) is gebleken dat inademing van NO de noodzaak van extracorporale membraanoxygenatie verkleint (relatief risico: 0,73; 95%-BI: 0,60 tot 0,90) en de oxygenatie verbetert ( $\text{PaO}_2$  met gemiddeld 53,3 mmHg; 95%-BI: 44,8 tot 61,4; oxygenatie-index met gemiddeld -12,2; 95%-BI: -14,1 tot -9,9). In een andere meta-analyse (n = 989) verbeterde bij pasgeborenen met hypoxische respiratoire insufficiëntie door inademing van NO de  $\text{PaO}_2$  met een verschil van 46,4 Torr ten opzichte van de controlepatiënten (95%-BI: 34,2 tot 58,5) en daalde de oxygenatie-index significant met 10,7 ten opzichte van de controlepatiënten (95%-BI: -14,1 tot -7,4). De incidentie van overlijden of noodzaak van extracorporale membraanoxygenatie nam significant af door behandeling met iNO, relatief risico 0,72 vergeleken met controlepatiënten (95%-BI: 0,6 tot 0,87). In geen van beide meta-analyses werd een toename van complicaties in verband met het gebruik van ingeademd NO waargenomen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van stikstofmonoxide is bestudeerd bij volwassenen.

Stikstofmonoxide reageert in de verdunningsprocedure vóór toediening chemisch met zuurstof, waarbij stikstofdioxide wordt gevormd, een voor het lichaam toxische stof.

Stikstofmonoxide wordt na inademing systemisch geabsorbeerd. Het grootste deel passeert het pulmonale capillaire vaatbed, waar het zich verbindt met hemoglobine, dat verzadigd is met 60%-100% zuurstof. Bij deze mate van zuurstofsaturatie verbindt stikstofmonoxide zich hoofdzakelijk met oxyhemoglobine, waarbij methemoglobine en nitraat ontstaan. Bij een lage zuurstofsaturatiespiegel kan stikstofmonoxide zich verbinden met desoxyhemoglobine, waarbij kortstondig nitrosylhemoglobine wordt gevormd, dat op zijn beurt bij blootstelling aan zuurstof wordt omgezet in stikstofoxiden en methemoglobine. Binnen de longen kan stikstofmonoxide zich verbinden met zuurstof en water, waarbij stikstofdioxide respectievelijk nitraat ontstaat, die een reactie aangaan met oxyhemoglobine, waarbij methemoglobine en nitraat ontstaan. Daardoor zijn methemoglobine en nitraat de eindproducten van stikstofmonoxide die voornamelijk in de systemische circulatie terechtkomen.

De vorming van methemoglobine hangt af van de blootstellingstijd aan en de concentraties van stikstofmonoxide. De concentratie methemoglobine neemt toe in de eerste 8 uur van de behandeling met

ingeademd stikstofmonoxide. Methemoglobinespiegels  $> 7\%$  zijn waargenomen bij patiënten die hoge doses NO (80 ppm) kregen.

Vastgesteld is dat nitraat de belangrijkste metaboliet van stikstofmonoxide is die in de urine wordt uitgescheiden en goed is voor  $> 70\%$  van de ingeademde dosis stikstofmonoxide. De nieren scheiden het plasma-nitraat uit met een snelheid die overeenkomt met de glomerulusfiltratiesnelheid.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek met *eenmalige doses* bij knaagdieren duidt erop dat de letale dosis rond 300 ppm stikstofmonoxide of hoger ligt.

Uit onderzoek met *herhaalde doses* blijkt dat de knaagdieren blootstelling aan stikstofmonoxide tot een constant niveau van ongeveer 250 ppm kunnen overleven. Overlijden is secundair aan anoxie als gevolg van een hoge methemoglobinespiegel.

Uit onderzoek met honden kan worden afgeleid dat de letale concentratie varieert rond blootstelling aan 640 ppm NO gedurende 4 uur, terwijl blootstelling aan 320 ppm NO niet letaal is.

Bij dieren die door blootstelling aan NO stierven, zijn methemoglobinespiegels hoger dan 30% geregistreerd. Herstel van methemoglobinemie vindt snel plaats; er is volledig herstel in minder dan 24 uur geregistreerd. Bij schapen is bij 80 ppm NO toegediend gedurende 3 uur geen verhoging van het methemoglobine waargenomen.

In biologisch weefsel kan stikstofmonoxide peroxinitriet ( $\text{OONO}$ ) vormen, dat met superoxide ( $\text{O}_2^-$ , een instabiele stof) reageert, waarbij weefselbeschadiging door verdere redoxreacties kan ontstaan.

Voorts heeft stikstofmonoxide affiniteit voor metaaleiwitten en zou het ook kunnen reageren met sulfhydrylgroepen (-SH) in eiwitten, wat leidt tot nitrosylverbindingen. De klinische betekenis van de chemische reactiviteit van stikstofmonoxide in het weefsel is niet bekend.

*Bloedingstijd:* In een onderzoek uitgevoerd bij ratten en gezonde mensen is geconstateerd dat ingeademd stikstofmonoxide de bloedingstijd ongeveer verdubbelt.

Er is geen toxiciteitsonderzoek uitgevoerd naar reproductie en carcinogenese.

*Mutageniciteit en genotoxiciteit:* In diverse preklinische genotoxiciteitstests met stikstofmonoxide een positief genotoxisch potentieel gebleken. Een deel van deze toxiciteit wordt gemedieerd door peroxinitriet. Na blootstelling in vivo is in menselijke cellen geen DNA-beschadiging aangetoond, maar in preklinisch onderzoek in vitro en in vivo (bacteriën en muizen) zijn door NO geïnduceerde chromosoomveranderingen aangetoond. Dit staat mogelijk in verband met de vorming van mutagene nitrosaminen, DNA-veranderingen of stoornissen in DNA-reparatiemechanismen. De betekenis van deze bevindingen voor klinische toepassing bij pasgeborenen en mogelijke effecten op geslachtscellen zijn niet bekend.

Het mogelijke rechtstreekse effect van ingeademd NO of de metabolieten daarvan op geslachtscellen kan niet ondubbelzinnig worden aangetoond.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Stikstof.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen/apparatuur/hulpmiddelen dan genoemd in rubriek 6.6.

Apparatuur/hulpmiddelen waarin onderstaande stoffen zijn verwerkt, mogen niet tegelijkertijd worden gebruikt: butylrubber, polyamide en polyurethaan.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Alle voorschriften betreffende het omgaan met drukvaten dienen te worden opgevolgd:

Bewaren in de oorspronkelijke gascilinder.

De inhoud van de oorspronkelijke gascilinder mag niet worden overgebracht in een andere gascilinder. Cilinders dienen rechtop in goed geventileerde ruimten te worden bewaard.

De cilinders dienen te worden beschermd tegen schokken en vallen, alsmede tegen oxiderende en ontvlambare materialen, vocht en warmte- of ontstekingsbronnen.

Het installeren van een stikstofmonoxideleidingsysteem is verboden met een cilinderdistributiesysteem, een vast netwerk of muurventiel.

#### Bewaren in de apotheek

De gascilinders dienen te worden bewaard in een goed geventileerde, schone en met een slot afgesloten ruimte die uitsluitend bestemd is voor de opslag van medicinale gassen. Deze ruimte dient te zijn voorzien van een aparte, speciale inrichting voor de opslag van gascilinders met stikstofmonoxide.

#### Bewaren op de medische afdeling

De gascilinders dienen te worden bewaard in een ruimte met geschikte hulpmiddelen die ervoor moeten zorgen dat de gascilinders rechtop blijven staan.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

NOXAP wordt bewaard in hogedruk-gascilinders vervaardigd van aluminium of aluminium met een buitenlaag van elastomeren. De ventielen waarmee de gascilinders worden gesloten, zijn vervaardigd van roestvrij staal. De verpakkingsgrootten van de gascilinders zijn 5 l, 10 l, 20 l en 40 l.

Deze cilinders worden met NOXAP als gas gevuld tot een druk van 200 bar.

<i>Verpakkingsgrootten (in liters)</i>	<i>Vuldruk (bar)</i>	<i>Hoeveelheid in liters van het mengsel 800 ppm NO/N<sub>2</sub></i>	<i>Hoeveelheid in m<sup>3</sup> van het mengsel 800 ppm NO/N<sub>2</sub></i>
<i>5</i>	<i>200</i>	<i>945</i>	<i>0,945</i>
<i>10</i>	<i>200</i>	<i>1890</i>	<i>1,890</i>
<i>20</i>	<i>200</i>	<i>3780</i>	<i>3,780</i>
<i>40</i>	<i>200</i>	<i>7560</i>	<i>7,560</i>

De kleurencode van de gascilinder is een turquoiseblauwe schouder op het witte lichaam van de gascilinder.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

#### Algemeen

Alle personeelsleden die met NOXAP-gascilinders omgaan, dienen over voldoende kennis te beschikken van de eigenschappen van dit gas, de noodzakelijke te treffen voorzorgsmaatregelen, de te volgen stappen mocht zich een noodgeval voordoen en de juiste operationele procedures voor het installeren van deze gascilinders.

### **Transport van gascilinders**

De gascilinders dienen met de juiste hulpmiddelen te worden getransporteerd om ervoor te zorgen dat de gascilinders beschermd zijn tegen de risico's van schokken of vallen. Bij patiënten die met NOXAP worden behandeld en die tussen verschillende ziekenhuizen of binnen hetzelfde ziekenhuis worden vervoerd, dienen de gascilinders te worden gescheiden en goed te worden vastgezet zodat ze rechtop blijven staan en er geen risico bestaat dat ze vallen of er ongelegen veranderingen in de toediening van het geneesmiddel ontstaan. Er dient speciale aandacht te worden besteed aan het bevestigen van de drukreguleerder om het risico te vermijden dat er per ongeluk storingen ontstaan.

### **Klaarmaken voor gebruik**

- De ventielen van de gascilinder dienen langzaam te worden geopend.
- De ventielen van de gascilinder of van bijbehorende apparatuur mogen nooit worden gesmeerd en dienen altijd vrij van oliën en vet te worden gehouden.
- Bij het aansluiten van apparatuur op gascilinders mag nooit overmatige kracht worden gebruikt.

### **Gebruik van gascilinders**

Om welk soort ongeluk dan ook te voorkomen, dienen de volgende instructies altijd in acht te worden genomen:

- De gascilinders moeten met zorg worden gehanteerd; er moet voor worden gewaakt dat de cilinders niet aan abrupte schokken blootstaan of vallen.
- Gascilinders mogen uitsluitend worden verplaatst met geschikte typen en maten transportmiddelen die voor dat doel dienen.
- Medicinale gassen mogen uitsluitend worden gebruikt voor medische doeleinden.
- Er dient altijd voor te worden gezorgd dat het materiaal vóór gebruik in goede conditie is.
- De gascilinder mag niet worden gebruikt als de druk lager dan 10 bar is.
- De gascilinder mag niet worden gebruikt als het ventiel niet met een kap of deksel afgeschermd is.
- Het ventiel mag niet op abrupte wijze worden geopend.
- Het ventiel mag niet worden gerepareerd als het defect is.
- Er dient een specifieke aansluiting te worden gebruikt, evenals een drukreguleerder die een druk van ten minste 1,5 keer de maximale functionele druk van de gascilinder weerstaat.
- Om te voorkomen dat NO<sub>2</sub> wordt ingeademd, dient de drukreguleerder vóór elk nieuw gebruik te worden doorgeblazen met een mengsel van stikstof en stikstofmonoxide.
- De drukreguleerder mag niet met tangen worden vastgepakt omdat dit tot beschadiging van de afdichting kan leiden.
- Wanneer de gascilinder in gebruik is, dient de cilinder stevig vastgezet te zijn in een steun die voor dit type gascilinder geschikt is om te voorkomen dat de gascilinder per ongeluk valt.
- Laat uitgestroomd gas buitenshuis ontsnappen. Het is raadzaam ervoor te zorgen dat er te allen tijde zodanig geventileerd kan worden dat het gas kan worden afgevoerd als zich een ongeluk of lekkage voordoet.
- Roken of ontstekingsbronnen is niet toegestaan in de ruimte waar de gascilinders zijn opgeslagen, noch in de ventilatieschachten.
- Na gebruik dienen de ventielen van de gascilinders met matige kracht te worden gesloten en de restdruk in de reguleerder te worden opgeheven.

- Er dient voor te worden gezorgd dat het ventiel van de gascilinder altijd dicht is wanneer de gascilinder niet in gebruik is.

### **Verenigbaarheid**

Alle apparatuur, met inbegrip van slangen, aansluitingen en circuits, die bij toediening van stikstofmonoxide wordt gebruikt, dient vervaardigd te zijn van materialen die met het gas verenigbaar zijn. Wat betreft corrosie kan het toevoersysteem in twee delen worden onderscheiden: 1) van het gascilinderventiel naar de bevochtiger (droog gas) en 2) van de bevochtiger naar het ventiel (vochtig gas dat NO<sub>2</sub> kan bevatten). Uit gegevens blijkt dat het droge NO-mengsel met de meeste materialen kan worden gebruikt. De aanwezigheid van stikstofdioxide en vocht zorgt daarentegen voor een agressieve atmosfeer. Van de materialen vervaardigd van metaal wordt alleen roestvrij staal aanbevolen. Polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP) zijn twee van de polymeren die getest zijn en die in toedieningssystemen van stikstofmonoxide mogen worden gebruikt. Polytrifluorchloorethyleen, de hexafluorpropeenvinylideen copolymeer en polytetrafluorethyleen zijn met zuiver stikstofmonoxide en andere corroderende gassen gebruikt, en worden als inert beschouwd.

### **Instructies voor het verwijderen van de gascilinders**

- Lege gascilinders mogen niet worden weggegooid. Lege gascilinders dienen onmiddellijk naar een opslagplaats voor lege gascilinders te worden gebracht of naar een geschikte opslagruimte waar ze door de leverancier worden opgehaald.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Air Products N.V.  
Waversesteenweg 1789  
1160 Brussel  
België

### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN BE355643**

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING**

### **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST Oktober 2009 – 12/2009**