

Neophyr 225ppm, 450ppm en 1000ppm mol/mol

Stikstofmonoxide (NO)

Medicinaal gas, samengeperst

**RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL BETREFFENDE
STIKSTOFMONOXIDE VOOR ZORGVERLENERS**

De risico minimalisatie materialen voor stikstofmonoxide zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Voor een veilig en doeltreffend gebruik van stikstofmonoxide dienen de volgende belangrijke aandachtspunten in acht te worden genomen:

- Het risico op reboundeffecten en de te nemen maatregelen bij het staken van de behandeling
- Het risico op abrupt stoppen van de behandeling met stikstofmonoxide als het toedieningssysteem uitvalt, en hoe dit te voorkomen
 - Bewaking van de methemoglobineconcentratie
 - Bewaking van NO₂-vorming
 - Het risico op bloedings- en hemostasestoornissen
 - Het risico van gebruik in combinatie met andere op cGMP of cAMP inwerkende vasodilatoren

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.

Pasgeborenen

Pogingen tot afbouwen van Stikstofmonoxide moeten worden ondernomen nadat de ademhalingsondersteuning sterk is verminderd of na 96 uur behandelen. Wanneer besloten is om de inhalatietherapie met stikstofmonoxide te beëindigen, moet de dosis gedurende 30 minuten tot één uur tot 1 ppm worden verminderd. Als er geen verandering in de oxygenatie optreedt tijdens de toediening van Stikstofmonoxide bij 1 ppm, moet de FiO_2 worden verhoogd met 10%, Stikstofmonoxide worden gestaakt en de pasgeborene zorgvuldig worden gecontroleerd op verschijnselen van hypoxemie. Als de oxygenatie met meer dan 20% daalt, moet de behandeling met Stikstofmonoxide bij 5 ppm worden hervat en het staken van de behandeling met Stikstofmonoxide 12 tot 24 uur later opnieuw worden overwogen. Baby's bij wie afbouwen van Stikstofmonoxide na 4 dagen nog niet is gelukt, moeten nauwkeurig worden onderzocht op andere aandoeningen

Volwassenen

Met pogingen tot afbouwen van Stikstofmonoxide 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 Stikstofmonoxide stabiel is, dient ten minste elke 12 uur een poging tot afbouwen te worden ondernomen.

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

Om abrupt stoppen van de behandeling met Stikstofmonoxide 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.
- Zodanig duidelijk zichtbare drukmeters dat het klinische personeel onmiddellijk beseft dat een gascilinder leeg is.
- . Er moet een back-upstelsel voor het beheerapparaat aanwezig zijn, hetzij als extern apparaat, hetzij als ingebouwde voorziening. De gebruiksaanwijzing van het apparaat moet worden gevolgd
- De behandeling met Stikstofmonoxide moet beschikbaar zijn voor mechanische en handmatige beademing, tijdens vervoer van de patiënt en tijdens reanimatie. De arts moet een reserve toedieningssysteem voor stikstofmonoxide hebben.

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 Stikstofmonoxide worden bepaald met behulp van een analysator die correct onderscheid maakt tussen foetaal hemoglobine en MetHb.

Bij een MetHb > 2,5% moet de dosis Stikstofmonoxide 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 Stikstofmonoxide de methemoglobineconcentratie te worden bepaald. Als de methemoglobinefractie tot een niveau stijgt waarbij adequate zuurstoftoediening in gevaar kan komen dan dient de dosis Stikstofmonoxide 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.

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 mogelijk onder < 0,5 ppm gehouden worden.

Als de NO₂ > 0,5 ppm is, moet het toedieningssysteem worden gecontroleerd volgens de gebruiksaanwijzing van het apparaat

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.

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 Stikstofmonoxide 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 inwerkenden vasodilatoren dient behoedzaam te gebeuren.

Aanvullende informatie betreffende stikstofmonoxide is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Melden van bijwerkingen

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl).

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staat vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.

Neophyr

225 ppm mol/mol

450 ppm mol/mol

1000 ppm mol/mol

Stikstofmonoxide (NO)
Medicinaal gas, samengeperst

De risico minimalisatie materialen voor stikstofmonoxide zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).
Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Voor een veilig en doeltreffend gebruik van stikstofmonoxide dienen de volgende belangrijke aandachtspunten in acht te worden genomen:

- Het risico op reboundeffecten en de te nemen maatregelen bij het staken van de behandeling
- Het risico op abrupt stoppen van de behandeling met stikstofmonoxide als het toedieningssysteem uitvalt, en hoe dit te voorkomen
- Bewaking van de methemoglobineconcentratie
- Bewaking van NO₂-vorming
- Het risico op bloedings- en hemostasestoornissen
- Het risico van gebruik in combinatie met andere op cGMP of cAMP inwerkende vasodilatoren

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.

Pasgeborenen

Pogingen tot afbouwen van Stikstofmonoxide moeten worden ondernomen nadat de ademhalingsondersteuning sterk is verminderd of na 96 uur behandelen. Wanneer besloten is om de inhalatietherapie met stikstofmonoxide te beëindigen, moet de dosis gedurende 30 minuten tot één uur tot 1 ppm worden verminderd. Als er geen verandering in de oxygenatie optreedt tijdens de toediening van Stikstofmonoxide bij 1 ppm, moet de FiO₂ worden verhoogd met 10%, Stikstofmonoxide worden gestaakt en de pasgeborene zorgvuldig worden gecontroleerd op verschijnselen van hypoxemie. Als de oxygenatie met meer dan 20% daalt, moet de behandeling met Stikstofmonoxide bij 5 ppm worden hervat en het staken van de behandeling met Stikstofmonoxide 12 tot 24 uur later opnieuw worden overwogen.

Baby's bij wie afbouwen van Stikstofmonoxide na 4 dagen nog niet is gelukt, moeten nauwkeurig worden onderzocht op andere aandoeningen

Volwassenen

Met pogingen tot afbouwen van Stikstofmonoxide 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 Stikstofmonoxide stabiel is, dient ten minste elke 12 uur een poging tot afbouwen te worden ondernomen.

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

Om abrupt stoppen van de behandeling met Stikstofmonoxide 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.
- Zodanig duidelijk zichtbare drukmeters dat het klinische personeel onmiddellijk beseft dat een gascilinder leeg is.
- Er moet een back-upsysteem voor het beheerapparaat aanwezig zijn, hetzij als extern apparaat, hetzij als ingebouwde voorziening. De gebruiksaanwijzing van het apparaat moet worden gevolgd
- De behandeling met Stikstofmonoxide moet beschikbaar zijn voor mechanische en handmatige beademing, tijdens vervoer van de patiënt en tijdens reanimatie. De arts moet een reserve toedieningssysteem voor stikstofmonoxide hebben.

Bewaking van de methemoglobineconcentratie

Na inhalatie zijn methemoglobine en nitraat de uiteindelijke verbindingen van stikstofmonoxide die voornamelijk in de systemische circulatie terecht komen.

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 MethHb-reductase-activiteit; daarom moet de methemoglobineconcentratie in het bloed worden bewaakt. De MethHb-concentratie moet binnen 1 uur na de start van de behandeling met Stikstofmonoxide worden bepaald met behulp van een analysator die correct onderscheid maakt tussen foetaal hemoglobine en MethHb. Bij een MethHb > 2,5% moet de dosis Stikstofmonoxide worden verlaagd en moet de noodzaak van toediening van reductiemiddelen als methyleenblauw worden overwogen. Hoewel het weinig voorkomt dat de MethHb-concentratie aanzienlijk stijgt als de concentratie bij de eerste bepaling laag is, is het raadzaam de MethHb-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 Stikstofmonoxide de methemoglobineconcentratie te worden bepaald. Als de methemoglobinefractie tot een niveau stijgt waarbij adequate zuurstoftoediening in gevaar kan komen dan dient de dosis Stikstofmonoxide 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. 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 mogelijk onder < 0,5 ppm gehouden worden. Als de NO₂ > 0,5 ppm is, moet het toedieningssysteem worden gecontroleerd volgens de gebruiksaanwijzing van het apparaat. 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.

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 Stikstofmonoxide 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. Aanvullende informatie betreffende stikstofmonoxide is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Melden van bijwerkingen

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staat vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.