

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NOXAP 200 ppm mol/mol, medicinaal gas, samengeperst

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Stikstofmonoxide (NO) 200 ppm mol/mol

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

Een bij 200 bar gevulde cilinder van 2 liter bevat 400 liter (= 0,400 m<sup>3</sup>) gas bij 1 bar druk en 15°C

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 de 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 uit een zwangerschap van  $\geq 34$  weken met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie die in verband is gebracht met klinische of echocardiografische symptomen van pulmonale hypertensie, teneinde de oxygenatie te verbeteren en de behoefte aan extracorporale membraanoxygenatie te reduceren.

Behandeling van peri- en postoperatieve pulmonale hypertensie in samenhang met hartchirurgie bij volwassenen, kinderen en pasgeborenen, teneinde de pulmonale arteriële druk selectief te verlagen en verbetering van de rechterventrikelfunctie en oxygenatie te bewerkstelligen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Behandeling van persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN)

Stikstofmonoxide dient te worden voorgeschreven onder toezicht van een arts met ervaring in intensieve zorg van pasgeborenen. Het mag uitsluitend worden voorgeschreven op neonatologieafdelingen die voldoende zijn opgeleid in het gebruik van een toedieningssysteem voor stikstofmonoxide. NOXAP mag alleen worden toegediend volgens het voorschrift van de toezichthoudende arts.

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

Voor een optimale respons op NOXAP bij hypoxemische respiratoire insufficiëntie is het noodzakelijk dat de alveoli optimaal worden aangesproken door de ademdruk en het ademvolume af te stellen naar gelang de behoefte van de patiënt door gebruik te maken van surfactantia, hoogfrequentiebeademing en positieve eindexpiratoire druk.

### Behandeling van pulmonale hypertensie in samenhang met hartchirurgie

Stikstofmonoxide dient te worden voorgeschreven onder toezicht van een arts met ervaring in cardiothoracale anesthesie en intensieve zorg. Het voorschrijven dient te worden beperkt tot cardiothoracale afdelingen waar men adequaat is opgeleid in het gebruik van een toedieningssysteem voor stikstofmonoxide. NOXAP mag uitsluitend worden toegediend volgens het voorschrift van een anesthesist of intensivist.

### Dosering

#### Persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN)

Pasgeborenen uit een zwangerschap van  $\geq 34$  weken: De aanbevolen maximumdosis voor NOXAP is 20 ppm en mag niet worden overschreden. Zo spoedig mogelijk na het begin van de behandeling en binnen de eerste 4 tot 24 uur van behandeling dient de dosering geleidelijk te worden verlaagd tot 5 ppm of minder, mits de klinische parameters van oxygenatie en pulmonale arteriële druk binnen de gewenste grenzen blijven, en zo de dosis afstellend op basis van de behoefte van de individuele patiënt. De behandeling met NOXAP dient te worden gehandhaafd totdat er een zodanige verbetering in oxygenatie bij de pasgeborene is opgetreden dat de fractie ingeademde zuurstof afgenomen is tot minder dan 60% ( $FiO_2 < 0,60$ ).

De behandeling met NOXAP kan worden voortgezet totdat de zuurstofdesaturatie is opgelost en de patiënt zo ver is dat behandeling geleidelijk kan worden afgebouwd. De vereiste duur van de behandeling met NOXAP kan variëren, maar dient zo kort mogelijk te worden gehouden en is doorgaans < 4 dagen. Raadpleeg rubriek 4.4 als de pasgeborene niet op geïnhaleerde stikstofmonoxide reageert.

### Afbouwen

Vanwege het risico op een 'rebound'-effect mag toediening van NOXAP niet plotseling worden afgebroken. De behandeling met NOXAP mag pas worden gestaakt wanneer de beoogde klinische parameters binnen bevredigende grenzen gestabiliseerd zijn of, bij gevallen van hypoxemische respiratoire insufficiëntie, wanneer de parameters voor ondersteunende beademing ( $FiO_2$  en PEEP) substantieel afgenomen zijn of na 96 uren behandeling.

Wanneer besloten is de behandeling met NOXAP te beëindigen, dient de concentratie ingeademd stikstofmonoxide gedurende 30 minuten tot 1 uur tot 1 ppm te worden verminderd.

Als in gevallen van hypoxemische respiratoire insufficiëntie geen verandering in de oxygenatie optreedt tijdens de toediening van NOXAP bij 1 ppm, moet de  $FiO_2$  met 10 - 20% worden verhoogd en kan de behandeling met NOXAP vervolgens worden beëindigd. De patiënt dient zorgvuldig te worden gecontroleerd op tekenen van hypoxemie en als de oxygenatie met >20% daalt moet de

behandeling met NOXAP worden hervat bij 5 ppm en dient het staken van de toediening van NOXAP pas na 12 tot 24 uren behandeling opnieuw te worden overwogen op basis van het oxygenatieniveau. Indien na 4 dagen behandeling niet aan de criteria voor het staken van de behandeling met NOXAP wordt voldaan, dient de pasgeborene uitgebreid diagnostisch te worden onderzocht op mogelijke andere aandoeningen.

### Pulmonale hypertensie in samenhang met hartchirurgie

NOXAP mag alleen worden gebruikt nadat conservatieve ademhalingsondersteuning is geoptimaliseerd. In klinische onderzoeken is ingeademde stikstofmonoxide peri-operatief gegeven in aanvulling op andere standaard behandelregimes, met inbegrip van inotrope en vasoactieve geneesmiddelen. NOXAP dient te worden toegediend onder nauwgezette bewaking van hemodynamiek en oxygenatie. De dosis dient overeen te stemmen met de klinische toestand van de patiënt (ernst van pulmonale arteriële hypertensie) en leeftijdsgroep (pasgeborene, kind of volwassene). De aanbevolen startdosis is 20 ppm. De dosis moet worden getitreerd tot de minimale effectieve dosis en alleen in uitzonderlijke gevallen boven 20 ppm worden verhoogd tot maximaal 40 ppm.

Geïnhaleerd stikstofmonoxide heeft snel effect: daling van de pulmonale arteriële druk en verbetering van de oxygenatie worden binnen 5-20 minuten gezien. Bij onvoldoende respons mag de dosis na minimaal 10 minuten worden getitreerd. Wanneer na 30 minuten van behandeling geen gunstige effecten op de streefparameters voor hemodynamiek en oxygenatie zichtbaar zijn, moet worden overwogen om de behandeling te staken.

Om de pulmonale hemodynamiek en oxygenatie te verbeteren kan de behandeling kan op elk moment in het peri-operatieve beloop worden gestart. In klinische onderzoeken werd de behandeling vaak gestart voordat de hart-longmachine werd afgekoppeld. Geïnhaleerd stikstofmonoxide is peri-operatief gedurende perioden tot 7 dagen gegeven, maar de gebruikelijke behandelduur is 24-48 uur.

Vanwege de mogelijke vorming van toxische NO<sub>2</sub>-spiegels tijdens behandelingen met geïnhaleerd NO dient de NO<sub>2</sub>-concentratie in het geïnhaleerd gasmengsel continu te worden bewaakt.

De vereiste behandelduur met NOXAP hangt af van de pathologie van de patiënt en van de respons op geïnhaleerd NO. Met pogingen tot afbouwen van NOXAP dient stapsgewijs te worden gestart zodra de pulmonale hemodynamiek gestabiliseerd is.

### **Afbouwen**

Met pogingen tot afbouwen van NOXAP dient te worden gestart zodra de hemodynamiek gestabiliseerd is in samenhang met ontwenning van de beademing en inotrope ondersteuning. Het staken van behandeling met geïnhaleerd stikstofmonoxide dient stapsgewijs te worden uitgevoerd. De dosis dient in stappen te worden verlaagd tot 1 ppm gedurende 30 minuten met nauwgezette observatie van systemische en centrale hemodynamiek, waarna de toediening wordt gestaakt. Wanneer hemodynamiek en oxygenatie van de patiënt bij een lage dosis NOXAP stabiel zijn, dient ten minste elke 12 uur een poging tot afbouwen te worden ondernomen. Te snel afbouwen van geïnhaleerd stikstofmonoxide gaat gepaard met het risico van rebound stijging van de pulmonale arteriële druk met daaropvolgend circulatoire instabiliteit.

## **Aanvullende informatie over bijzondere populaties**

Er is geen relevante informatie beschikbaar voor aanbevelingen met betrekking tot eventuele dosisaanpassingen bij bijzondere patiëntenpopulaties, zoals patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis of geriatrische patiënten. Bij deze populaties is derhalve voorzichtigheid geboden wanneer behandeling met NOXAP wordt overwogen.

## **Wijze van toediening**

Verskillende toedieningssystemen voor NOXAP beïnvloeden het toxiciteitsprofiel van het geneesmiddel en aanbevelingen voor de wijze van toediening dienen te worden opgevolgd.

- **Gebruik met mechanische beademing**

Stikstofmonoxide wordt normaliter via het mechanische beademingsapparaat aan de patiënt toegediend na verdunning van het gas met een mengsel van zuurstof en lucht door middel van een specifiek systeem voor de toediening van stikstofmonoxide dat conform de normen van de Europese Gemeenschap toegelaten is voor klinisch gebruik (CE-keurmerk). Rechtstreekse endotracheale toediening zonder verdunning is gecontraïndiceerd vanwege het risico op lokale beschadiging van het slijmvlies bij contact met hoge concentraties van stikstofmonoxide. Het toedieningssysteem dient een constante concentratie van NOXAP-inhalatiegas te leveren, ongeacht het gebruikte type beademingsapparaat.

NOXAP kan worden toegediend via beademing met continue of intermitterende flow via de inspiratietak van het beademingscircuit.

Bij patiënten die met intermitterende flow worden beademd, kan toepassing van een continue NO-flow tot hogere NO<sub>2</sub>-concentraties leiden, evenals tot ophoping van een kleine hoeveelheid NO in de inspiratietak van het circuit tijdens de uitademing door de patiënt, aangezien dit een bron is van een hogere NO-concentratie en een lagere FiO<sub>2</sub>-concentratie. Het systeem voor levering van stikstofmonoxide in het beademingssysteem met intermitterende flow moet van een zodanige kwaliteit zijn dat geen pieken optreden in de concentratie van stikstofmonoxide. Gesynchroniseerde sequentiële toediening tijdens de inademingsfase wordt aanbevolen.

- **Gebruik met anesthesieapparatuur**

Bij de toediening van NOXAP via een Y-stuk op de inspiratietak van het anesthesieapparaat en dicht bij de patiënt dienen speciale voorzorgen in acht te worden genomen voor het verwijderen van uitgeademd stikstofmonoxide en NO<sub>2</sub>. Dit komt doordat het anesthesieapparaat een halfgesloten systeem is en er ophoping van uitgeademd stikstofmonoxide en stikstofdioxide plaatsvindt. Correct geplaatste filters zijn noodzakelijk om uitgeademd stikstofmonoxide en stikstofdioxide te verwijderen om te helpen voorkomen dat extreme schommelingen van ingeademd stikstofmonoxide optreden en toxische spiegels van NO<sub>2</sub> worden bereikt.

- **Bewaking van toediening van NOXAP**

Stikstofmonoxide dient correct te mengen met andere gassen in het beademingscircuit. Het is raadzaam te zorgen voor een zo kort mogelijke duur van het contact tussen stikstofmonoxide en zuurstof in de inspiratiecircuit teneinde het risico op vorming van toxische oxidatiederivaten in het geïnhaled gas te beperken. Het wordt daarom aanbevolen stikstofmonoxide toe te dienen via de inspiratietak van het beademingscircuit of boven het Y-stuk. Dit dient gebeuren op minstens 15 cm van de mond van de patiënt zodat er voldoende ruimte beschikbaar is voor een homogene menging met het gas uit het beademingsapparaat.

Om fouten in de dosering te vermijden, moet de concentratie van geïnhaald NOXAP continu worden bewaakt en overeenkomstig bijgesteld in de inspiratietak van het circuit vlakbij de patiënt en nabij het uiteinde van de endotracheale tube. De concentratie van stikstofdioxide (NO<sub>2</sub>) en de FiO<sub>2</sub> dienen eveneens op dezelfde plaats in het circuit te worden bewaakt door middel van een volledig gekalibreerd en in de EG goedgekeurd bewakingsapparaat. De stikstofdioxide-concentratie in het geïnhaald mengsel moet zo laag mogelijk worden gehouden. Als deze meer dan 0,5 ppm bedraagt en een storing van het toedieningssysteem niet de oorzaak is, moet de dosis NOXAP en/of de FiO<sub>2</sub> worden verminderd.

Ten behoeve van de veiligheid van de patiënt moeten geschikte alarmen worden geïnstalleerd en ingesteld voor stikstofmonoxide ( $\pm 2$  ppm t.o.v. de voorgeschreven dosis), NO<sub>2</sub> (maximaal 1 ppm) en FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ). Bij een onverwachte verandering in de NOXAP-concentratie dient het toedieningssysteem te worden gecontroleerd op defecten en moet de analyser opnieuw worden gekalibreerd. De druk van de gascilinder met NOXAP moet worden weergegeven, zodat deze tijdig kan worden vervangen zonder dat de behandeling ongewild wordt onderbroken of gewijzigd. Daarnaast moeten reserve gascilinders beschikbaar zijn om tijdige vervanging mogelijk te maken. Er dient een noodstroomvoorziening in de vorm van accu's beschikbaar te zijn voor het geval dat de elektriciteit uitvalt. Behandeling met NOXAP dient beschikbaar te zijn voor zowel mechanische als handmatige beademing zodat behandeling kan worden voortgezet en tijdige vervanging mogelijk is tijdens vervoer van de patiënt of bij resuscitatie. De arts moet gemakkelijk bij het hoofd van de patiënt kunnen om een eventueel benodigde noodvoorraad stikstofmonoxide te kunnen toedienen.

### **Blootstellingsgrenzen voor ziekenhuispersoneel**

Volgens de arbeidswetgeving in de meeste landen is de maximale blootstellingslimiet (gemiddelde blootstelling) voor personeel aan stikstofmonoxide gelijk aan 25 ppm gedurende 8 uur (30 mg/m<sup>3</sup>) en is de overeenkomstige limiet voor NO<sub>2</sub> 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>). Na extrapolatie houden deze grenzen in dat, voor een afdeling intensieve zorgen waar geïnhaald stikstofmonoxide gedurende 24 uur kan worden toegediend, het raadzaam is de atmosferische NO<sub>2</sub>-concentratie in de werkomgeving beneden 1,5 ppm te houden waarbij een continue controle van de atmosferische NO<sub>2</sub>-concentratie verplicht is.

### **Bewaking van de stikstofdioxide-vorming**

In gasmengsels met stikstofmonoxide en zuurstof wordt snel stikstofdioxide gevormd in hoeveelheden die afhangen van de NO- en O<sub>2</sub>-concentraties. NO<sub>2</sub> is een toxisch gas dat een ontstekingsreactie in de luchtwegen veroorzaakt en om deze reden moet de vorming ervan nauwgezet worden opgevolgd.

Vlak voordat met de behandeling van een patiënt wordt begonnen, moet de juiste procedure worden gevolgd om NO<sub>2</sub> uit het systeem te verwijderen. De NO<sub>2</sub>-concentratie moet zo laag mogelijk worden gehouden en altijd < 0,5 ppm. Als de NO<sub>2</sub> > 0,5 ppm bedraagt, moet het toedieningssysteem op defecten worden gecontroleerd, de NO<sub>2</sub>-analyser opnieuw worden gekalibreerd en de NOXAP-concentratie en/of FiO<sub>2</sub>, waar mogelijk, worden verminderd.

### **Bewaking van de methemoglobine-vorming (metHb)**

Na inhalatie wordt stikstofmonoxide snel omgezet met voornamelijk vorming van methemoglobine en nitraat die beiden in de systemische circulatie terechtkomen waarbij nitraat via de nier wordt uitgescheiden en methemoglobine wordt afgebroken door methemoglobinereductase. Bij pasgeborenen zijn de spiegels van het MetHb-reductase enzyme lager dan bij volwassenen. Daarom

dienen bij pasgeborenen de serum-methemoglobine-concentraties in het bloed bijzonder zorgvuldig te worden bewaakt. De MetHb-spiegel moet binnen 4 uur na het starten van de behandeling met NOXAP worden gemeten door middel van een analysator die op betrouwbare wijze onderscheid kan maken tussen foetaal hemoglobine en MetHb. Als het MetHb-waarde  $> 2,5\%$  is, moet de dosis NOXAP worden verminderd. Als het MetHb-waarde  $> 5\%$  is, moet de behandeling met NOXAP worden gestaakt en moet toediening van reductiemiddelen worden overwogen, bijvoorbeeld methyleenblauw. Hoewel een klinisch significante stijging van de MetHb-spiegel ongebruikelijk is als de concentratie aan het begin laag was, is het raadzaam de MetHb-metingen elke 12 tot 24 uur te herhalen.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Pasgeborenen waarvan bekend is dat ze een rechts-links-hartshunt of een aanzienlijke links-rechts-hartshunt hebben.
- Patiënten met een congenitaal 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 NOXAP inhalatietherapie

- Volg de standaard werkprocedures bij het klaarmaken en het gebruik van NOXAP.
- Installeer afzuigsystemen op beademingsapparaten om de door de patiënt uitgeademde lucht op te vangen.
- Neem luchtmonsters tijdens de opleiding van therapeuten voor het toepassen van iNO-behandelingen.
- Draagbare persoonlijke alarmapparatuur kan worden verschaft om het personeel te waarschuwen als de NO- of NO<sub>2</sub>-concentraties in de werkomgeving boven de veiligheidslimieten stijgen.

##### Voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van het onvoorzien legen van een gascilinder en verdere handelingen

Spontane lekkage van stikstofmonoxide uit een gascilinder komt dankzij de uitgebreide 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 raakt en er gas ontsnapt. Dit zou echter uitzonderlijk zijn omdat gascilinders en ventieelpakkingen moeten voldoen aan EN 962 'Cylinder Valve Protection & Tests'.

Dit probleem is als volgt te vermijden:

- Om te voorkomen dat de gascilinder omvalt of omver gegooid wordt, moet het ziekenhuispersoneel de gascilinder altijd rechtop houden en ervoor zorgen dat de cilinder stevig vaststaat.
- De gascilinders moeten voorzichtig worden gehanteerd, waarbij er moet voor worden gewaakt dat de cilinders niet vallen of aan abrupte schokken blootstaan.
- Gascilinders mogen uitsluitend worden verplaatst door middel van 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 metaalachtige geur. De aanbevolen handelingen 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 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 N<sub>2</sub>-bewakingssystemen voor continue bewaking van de NO- en N<sub>2</sub>-concentratie te installeren in afgesloten ruimten voor opslag van NO-cilinders en vertrekken voor ademhalingszorg.
- Stikstofgas kan de omgevingslucht verdringen en de zuurstofconcentratie in de omgeving verlagen.

## Opleiding voorafgaand aan toediening van het product

Voorafgaand aan gebruik van het stikstofmonoxidetoedieningssysteem, dienen gespecialiseerde professionele afdelingen en teams dienen hiervoor adequaat te zijn opgeleid op basis van standaard werkprocedures.

De belangrijkste aspecten die bij het trainen van ziekenhuispersoneel moeten worden behandeld zijn:

- Kennis van de juiste methode voor het opstellen van de configuratie en het op elkaar aansluiten van de NOXAP-gascilinder, de toedieningsapparatuur 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 NO<sub>2</sub> uit het systeem is verwijderd).
  - Het instellen van de toe te dienen stikstofmonoxide-concentratie.
  - Het instellen van de boven- en ondergrenzen voor alarmsignalen bij de NO-, NO<sub>2</sub>- en O<sub>2</sub>-bewakingsapparatuur.
  - Het gebruik van een reservesysteem voor handmatige toediening.
  - Procedures voor het correct verwisselen van gascilinders en het zuiveringssysteem.
  - Alarmsignalen voor foutopsporing.
  - Kalibratie van de NO-, NO<sub>2</sub>- en O<sub>2</sub>-bewakingsapparatuur.
  - Procedures voor maandelijkse controle op het functioneren van het systeem.

## 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 NO-inhalatietherapie krijgen niet op de behandeling. Het percentage non-responders ligt tussen 30% en 45%, afhankelijk van de vooraf vastgestelde klinische waarden voor een gunstige respons. Conventionele responsindicatoren zijn een toename van de oxygenatie-index met 20% en/of een vermindering van de pulmonale arteriële druk met 20%. Een lagere respons in oxygenatie is aangegeven bij pasgeborenen met het meconiumaspiratiesyndroom. Voorts is de werkzaamheid van NO-inhalatietherapie bij patiënten met congenitale hernia diaphragmatica niet aangetoond in klinische studies.

Als de klinische respons na 4 tot 6 uur toediening van NOXAP niet adequaat 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 noodstelsel zoals ECMO te worden overwogen, mits dit geïndiceerd en toepasbaar is. Blijvend hoge niveaus van de oxygenatie-index (> 20) of alveolair-arteriële zuurstofgradiënt (AaO<sub>2</sub> > 600) na 4 uur iNO-therapie duiden op de dringende noodzaak om met ECMO-therapie te starten. Bij non-respons op de toediening van NOXAP moet de behandeling worden opgeschort. De behandeling mag echter

niet plotseling worden afgebroken omdat dit tot een verhoging van de pulmonale arteriële druk (PAP) en/of een verslechtering van de bloedyxygenatie (PaO<sub>2</sub>) kan leiden. Beide situaties kunnen zich eveneens voordoen bij pasgeborenen die geen duidelijke respons op behandeling met NOXAP vertonen. Het geleidelijk staken van geïnhalede stikstofmonoxide moet voorzichtig plaatsvinden (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening: Afbouwen).

- Voor patiënten die naar een ander ziekenhuis dienen te 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 NOXAP.

### **Bewaking van de ventrikelfunctie**

Wat betreft intraventriculaire of interauriculaire communicatie veroorzaakt inhalatie van NOXAP een toename van de links-rechtsshunt door het vasodilaterend 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.

### **Controle van de hemostase**

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

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

### **Pulmonale veno-occlusieve ziekte**

Er zijn gevallen van levensbedreigend longoedeem gemeld bij gebruik van stikstofoxide bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve ziekte. Daarom moet de mogelijkheid van een veno-occlusieve ziekte zorgvuldig worden beoordeeld als er na toediening van stikstofoxide aan patiënten met pulmonale hypertensie tekenen van longoedeem optreden. Indien bevestigd, moet de behandeling worden gestaakt.

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

*Zuurstof:* In aanwezigheid van zuurstof wordt stikstofmonoxide snel geoxideerd tot derivaten die toxisch zijn voor het bronchiolaire epitheel en de alveolocapillaire membraan. Stikstofdioxide (NO<sub>2</sub>) is de voornaamste verbinding. Tijdens behandeling met stikstofmonoxide dient de NO<sub>2</sub>-concentratie lager dan 0,5 ppm te zijn bij een dosering van stikstofmonoxide < 20 ppm. Als op welk moment dan ook de NO<sub>2</sub>-concentratie hoger dan 1 ppm wordt, moet de dosis stikstofmonoxide onmiddellijk worden verlaagd. Zie rubriek 4.2 voor informatie over het bewaken van NO<sub>2</sub>.



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

Er bestaat een verhoogd risico op methemoglobinemie als naast stikstofmonoxide geneesmiddelen worden toegediend die de methemoglobineconcentratie verhogen (bijvoorbeeld alkylnitraten, sulfonamiden en prilocaïne). Geneesmiddelen die de methemoglobineconcentratie verhogen moeten daarom tijdens behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie behoedzaam worden gebruikt.

Bij toediening van vasoconstrictoren (almitrine, fenylefrine), prostacycline en fosfodiësteraseremmers zijn synergistische effecten zonder toename van bijwerkingen gerapporteerd.

Ingeademd stikstofmonoxide is gelijktijdig gebruikt met tolazoline, dopamine, dobutamine, norepinefrine, steroïden en surfactantia 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.

Naar interacties met voedingsmiddelen is geen gecontroleerde studies uitgevoerd, maar tijdens klinisch studies bij patiënten die stikstofmonoxide voor inhalatie langdurig ambulant toegediend kregen, zijn dergelijke interacties niet waargenomen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Er zijn geen gegevens over het gebruik van NOXAP bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit. Er zijn echter schadelijke effecten te verwachten aangezien methemoglobine als schadelijk voor de foetus wordt beschouwd en gebleken is dat stikstofmonoxide genotoxisch kan zijn door het induceren van structurele veranderingen in DNA (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. NOXAP mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met NOXAP vereist.

##### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of NOXAP of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met NOXAP.

##### **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

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

Pasgeborenen 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 gedetailleerd onderzoek ontbreekt. Voor sommige bijwerkingen verschaft de gepubliceerde literatuur echter gegevens op grond waarvan een redelijke schatting van de frequentie kan worden gedaan, zoals in onderstaand overzicht is 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 stikstofmonoxide met concentraties  $< 20$  ppm komt zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) voor.

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

*Hemostase:* Uit preklinisch onderzoek is gebleken dat stikstofmonoxide de trombocytenuitstrooming remt, maar klinisch onderzoek heeft tegenstrijdige resultaten opgeleverd. In gecontroleerd klinisch onderzoek werden wat betreft bloedingscomplicaties geen significante verschillen gevonden tussen de controlegroep en de groep patiënten die met geïnhaleerd stikstofmonoxide werd behandeld.

### **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 aanbevolen therapeutische concentraties geïnhaleerd stikstofmonoxide. Bij dieren ontstaan bij verhoogde NO<sub>2</sub>-spiegels ( $> 10$  ppm) longoedeem, alveolaire bloedingen, veranderingen in de activiteit van het longsurfactans, 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 matig emfyseem.

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 en de aanwijzingen voor klinische toxiciteit door NO<sub>2</sub> beschouwen dit als 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 de behandeling met stikstofmonoxide 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 geïnhaleerd stikstofmonoxide het abrupt staken van NO rebound-symptomen veroorzaakt bij ongeveer 75% van de patiënten, waarbij veranderingen in pulmonale gasuitwisseling en in wisselende mate verminderde zuurstofsaturatie de belangrijkste gevolgen zijn. Bij een derde van de gevallen treedt hemodynamische instabiliteit op, waarbij de reductie van de PaO<sub>2</sub> groter is naarmate de dosis geïnhaleerd stikstofmonoxide hoger is. Door de dosis terug te brengen tot 1 ppm voordat de behandeling wordt gestaakt, is een eventuele resulterende reductie in PaO<sub>2</sub> minder groot.

*Bijwerkingen op lange termijn:* In alle klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd is geen bewijs van bijwerkingen van de behandeling met geïnhaled stikstofmonoxide gevonden die heropname, speciale medische diensten, longziekte of neurologische gevolgen tot gevolg hadden.

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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Overdosering van NOXAP zal zich manifesteren in de vorm van verhoging van methemoglobine- en NO<sub>2</sub>-spiegels.

### Symptomen en behandeling

Hoge NO<sub>2</sub>-spiegels kunnen acute longschade veroorzaken.

Een verhoogde methemoglobinespiegel verlaagt het zuurstofleveringsvermogen van de circulatie. In klinische onderzoeken zijn NO<sub>2</sub>-concentraties > 3 ppm of methemoglobinespiegels > 7% behandeld door het verlagen van de dosis van geïnhaleerd stikstofmonoxide of de toediening 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
- **Werkingsmechanisme**  
Stikstofmonoxide is een natuurlijke verbinding die door veel lichaamscellen wordt geproduceerd. Het verslapt de gladde vaatspieren door zich te binden aan het heemdeel van cytosolair guanylaatcyclase, guanylaatcyclase te activeren en de intracellulaire spiegels van cyclisch guanosine-3'.5'-monofosfaat te verhogen, wat op zijn beurt resulteert in vasodilatatie. Inademing van stikstofmonoxide veroorzaakt pulmonale vasodilatatie.
- **Farmacodynamische effecten**  
Het therapeutisch belang van ingeademd stikstofmonoxide is het bewerkstelligen van selectieve pulmonale vasodilatatie met minimale systemische cardiovasculaire effecten. Deze pulmonale selectiviteit 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 (PaO<sub>2</sub>) 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 bevestigd dat ingeademd stikstofmonoxide in verschillende pathologische omstandigheden 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 membraan-oxygenatie verkleint (relatief risico: 0,73; 95% -BI:

0,60 tot 0,90) en de oxygenatie verbetert (PaO<sub>2</sub> 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 PaO<sub>2</sub> met een verschil van 46,4 Torr ten opzichte van de controlepatiënten (95%-BI: 34,2 en 58,5) en daalde de oxygenatie-index significant met 10,7 ten opzichte van de controlepatiënten (95%-BI: -14,1 en -7,4). De incidentie van overlijden of noodzaak van extracorporale membraanoxygenatie nam significant af door behandeling met iNO, met een relatief risico van 0,72 vergeleken met controlepatiënten (95%-BI: 0,6 - 0,87).

Pulmonale hypertensie en verhoogde pulmonale vasculaire weerstand komen vaak voor bij patiënten die hartchirurgie ondergaan, meestal nadat ze van de hart-longmachine zijn afgekoppeld. Dit is het gevolg van pulmonale vasoconstrictie die waarschijnlijk wordt veroorzaakt door een ontstekingsreactie op de operatie. Een verhoogde pulmonale vasculaire weerstand kan leiden tot rechterventrikelfalen. Aangevoerd is dat geïnhaald stikstofmonoxide de pulmonale vasculaire weerstand vermindert en de verhoogde pulmonale arteriële druk reduceert. Hierdoor kan de ejectiefraction van het rechterventrikel toenemen. Deze effecten leiden op hun beurt tot hemodynamische stabilisatie en verbeterde oxygenatie.

Er bestaat een potentieel risico op iNO geïnduceerde premature retinopathie (ROP) bij pasgeborenen uit een zwangerschap van < 34 weken, maar deze relatie tussen ROP en iNO is gebaseerd op beperkte gegevens en werd nog niet bevestigd.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van stikstofmonoxide is bestudeerd bij volwassenen.

Tijdens de verdunningsprocedure vóór toediening, reageert stikstofmonoxide chemisch met zuurstof tot vorming van stikstofdioxide, een voor het lichaam toxische verbinding.

Stikstofmonoxide wordt na inhalatie systemisch geabsorbeerd. Het grootste deel ervan gaat door het bed van longcapillairen, waarin het zich verbindt met hemoglobine dat voor 60-100% verzadigd is met zuurstof. Bij deze mate van zuurstofverzadiging verbindt stikstofmonoxide zich voornamelijk met oxyhemoglobine tot vorming van methemoglobine en nitraat. 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 stikstofdioxide 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 metabooliet van stikstofmonoxide is die in de urine wordt uitgescheiden en goed is voor > 70% van de ingeademde dosis stikstofmonoxide. De nieren scheiden het plasmanitraat uit met een snelheid die overeenkomt met de glomerulusfiltratiesnelheid.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoeken met eenmalige dosis bij knaagdieren duiden erop dat de letale dosis rond 300 ppm stikstofmonoxide of hoger ligt.

Uit onderzoeken 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 hoge methemoglobinespiegels.

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 biologische weefsel kan stikstofmonoxide peroxinitriet ( $\cdot\text{OONO}$ ) vormen, dat met superoxide ( $\text{O}_2^-$ , een instabiele stof) reageert, waarbij weefselbeschadiging door verdere redoxreacties kan ontstaan. Voorts heeft stikstofmonoxide affiniteit met metaaleiwitten en zou het ook kunnen reageren met sulfhydrylgroepen ( $-\text{SH}$ ) in de 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.

## 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

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Alle voorschriften betreffende het hanteren van drukvaten dienen in acht te worden genomen:  
Bewaar 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.

Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, vocht, en warmte- of ontstekingsbronnen.

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

#### Opslag in de ziekenhuisapotheek

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 te zijn voorzien van een aparte, speciale inrichting voor de opslag van gascilinders met stikstofmonoxide.

#### Opslag op medische afdeling

De gascilinders moeten op een plaats worden bewaard met geschikte hulpmiddelen die de gascilinders verticaal houden.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

NOXAP wordt bewaard in hogedruk-gascilinders vervaardigd uit aluminium of aluminium met een buitenlaag van elastomeren. De ventielen waarmee de gascilinders worden gesloten zijn vervaardigd uit roestvrij staal. De verpakkingsgrootten van de gascilinders zijn 2 l, 5 l, 10 l, 20 l en 40 l.

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

| <i>Verpakkingsgrootte<br/>(in liter)</i> | <i>Vuldruk (bar)</i> | <i>Hoeveelheid in liter<br/>van het mengsel 200<br/>ppm NO/N<sub>2</sub></i> | <i>Hoeveelheid in m<sup>3</sup><br/>van het mengsel 200<br/>ppm NO/N<sub>2</sub></i> |
|--|----------------------|--|--|
| 2  | 200                  | 400  | 0,400  |
| 5  | 200                  | 945  | 0,945  |
| 10                                       | 200                  | 1890   | 1,890  |
| 20                                       | 200                  | 3780   | 3,780  |
| 40                                       | 200                  | 7560   | 7,560  |

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 personen die NOXAP-gascilinders hanteren dienen over voldoende kennis te beschikken van de eigenschappen van dit gas, alle noodzakelijke voorzorgsmaatregelen, de te volgen stappen mocht zich een noodgeval voordoen en de correcte werkinstructies voor de installatie van deze gascilinders.

### Transport van gascilinders

De gascilinders moeten worden vervoerd met geschikt materieel ter bescherming tegen het risico van schokken en vallen. Wanneer patiënten die met NOXAP worden behandeld tussen of binnen ziekenhuizen worden vervoerd, dienen de gascilinders zodanig stevig te 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.

### 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 olie en vet te worden gehouden.
- Bij het aansluiten van apparatuur op gascilinders mag nooit overmatige kracht worden gebruikt.

### Gebruik van gascilinders

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

- 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 gasen 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 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 afvoer van 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 Nederland B.V.  
Boyneweg 10  
3197 LK Botlek Rotterdam  
Nederland  
Tel : +31 (10) 296 13 26

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

RVG 34864

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 februari 2010  
Datum van laatste verlenging: 8 oktober 2019

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 18 februari 2025