

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Stikstofmonoxide Messer 800 ppm (V/V), medicinaal gas, samengeperst

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Stikstofmonoxide (NO) 800 ppm (V/V).

Een gascilinder van 2 liter gevuld tot 200 bar absolute druk levert 381 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

Een gascilinder van 10 liter gevuld tot 200 bar absolute druk levert 1.903 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

Een gascilinder van 20 liter gevuld tot 200 bar absolute druk levert 3.806 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, samengeperst.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Stikstofmonoxide Messer is, in combinatie met beademingsondersteuning en andere gepaste werkzame stoffen, geïndiceerd:

- voor de behandeling van pasgeborenen uit een zwangerschap van ≥ 34 weken met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie geassocieerd met klinisch of echocardiografisch bewijs van pulmonale hypertensie, teneinde de oxygenatie te verbeteren en de behoefte aan extracorporale membraanoxygenatie te verminderen.
- als onderdeel van de behandeling van peri en postoperatieve pulmonale hypertensie bij volwassenen en pasgeborenen, zuigelingen en peuters, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 17 jaar in combinatie met hartchirurgie, met als doel de pulmonale arteriële druk selectief te verlagen en de rechterventrikelfunctie en oxygenatie te verbeteren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Persisterende pulmonale hypertensie bij pasgeborenen (PPHN)

Stikstofmonoxide dient te worden voorgeschreven onder toezicht van een arts die ervaren is in de intensieve zorg voor pasgeborenen. Alleen neonatale eenheden die voldoende zijn getraind in het gebruik van een toedieningssysteem voor stikstofmonoxide mogen dit geneesmiddel voorschrijven. Stikstofmonoxide Messer mag alleen worden toegediend op voorschrift van een neonatoloog.

Stikstofmonoxide Messer moet worden gebruikt bij beademde pasgeborenen die vermoedelijk > 24 uur beademingsondersteuning nodig hebben. Stikstofmonoxide Messer mag alleen worden gebruikt nadat de respiratoire ondersteuning is geoptimaliseerd. Dit omvat het optimaliseren van het ademvolume, de drukwaarden en de longfunctie (surfactans, hogefrequentiebeademing en positieve eindexpiratoire drukbeademing).

Samenvatting van de productkenmerken

Pulmonale hypertensie bij hartchirurgie

Stikstofmonoxide dient te worden voorgeschreven onder toezicht van een arts die ervaren is in cardiothoracale anesthesie en intensieve zorg. Alleen cardiothoracale eenheden die voldoende zijn getraind in het gebruik van een toedieningssysteem voor stikstofmonoxide mogen dit geneesmiddel voorschrijven. Stikstofmonoxide Messer mag alleen worden toegediend op voorschrift van een anesthesist of een arts die gespecialiseerd is in intensieve zorg.

Dosering

Persisterende pulmonale hypertensie bij pasgeborenen (PPHN)

De maximale aanbevolen dosis Stikstofmonoxide Messer is 20 ppm (parts per million) en deze dosis mag niet worden overschreden. In de pivotale klinische studies bedroeg de startdosis 20 ppm. Zo spoedig mogelijk en binnen de eerste 4-24 uur van de behandeling moet de dosis worden afgebouwd tot 5 ppm, mits de arteriële oxygenatie bij deze lagere dosis voldoende is. Inhalatietherapie met stikstofmonoxide moet bij 5 ppm worden voortgezet totdat er een zodanige verbetering in de oxygenatie van de pasgeborene is waargenomen dat de FiO_2 (fractie ingeademde zuurstof) $< 0,60$ is.

De behandeling kan maximaal 96 uur worden gehandhaafd of totdat de onderliggende zuurstofdesaturatie opgelost is en de pasgeborene klaar is om de behandeling met Stikstofmonoxide Messer geleidelijk af te bouwen. De duur van de behandeling kan variëren, maar is doorgaans minder dan vier dagen. Wanneer de patiënt niet reageert op inhalatietherapie met stikstofmonoxide, zie rubriek 4.4.

Afbouwen

Er moet geprobeerd worden om Stikstofmonoxide Messer af te bouwen nadat de beademingsondersteuning aanzienlijk is verlaagd of na een behandeling van 96 uur. Wanneer beslist is de inhalatietherapie met stikstofmonoxide te beëindigen, moet de dosis gedurende 30 minuten tot 1 uur verlaagd worden tot 1 ppm. Als er tijdens de toediening van 1 ppm Stikstofmonoxide Messer geen verandering in de oxygenatie optreedt, moet de FiO_2 met 10% worden verhoogd en de toediening van Stikstofmonoxide Messer worden gestaakt waarbij de pasgeborene zorgvuldig gecontroleerd moet worden op verschijnselen van hypoxie. Indien de oxygenatie met $> 20\%$ daalt, moet de behandeling met Stikstofmonoxide Messer met 5 ppm worden hervat en de beëindiging ervan na 12 tot 24 uur opnieuw worden overwogen. Zuigelingen waarbij het afbouwen van Stikstofmonoxide Messer nog niet is gelukt na 4 dagen, moeten zorgvuldig diagnostisch worden onderzocht op andere ziekten.

Pulmonale hypertensie bij hartchirurgie

De behandeling met Stikstofmonoxide Messer mag alleen worden gebruikt nadat conservatieve ondersteuning is geoptimaliseerd. In klinisch onderzoek is stikstofmonoxide gegeven in aanvulling op andere standaardbehandelingen in perioperatieve situaties, waaronder inotrope en vasoactieve geneesmiddelen. Stikstofmonoxide Messer moet toegediend worden onder strikte controle van de hemodynamica en oxygenatie.

Pasgeborenen, zuigelingen en peuters, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 17 jaar

De startdosis stikstofmonoxide voor inhalatie is 10 ppm. De dosis kan worden verhoogd tot 20 ppm als met een lagere dosis onvoldoende klinisch effect wordt bereikt. De laagste effectieve dosis moet worden toegediend en de dosis moet worden afgebouwd tot 5 ppm, mits de pulmonale arteriële druk en de systemische arteriële oxygenatie voldoende blijven bij deze lagere dosis.

Er zijn slechts beperkte klinische gegevens die de voorgestelde dosis in de leeftijdscategorie van 12 tot 17 jaar ondersteunen.

Volwassenen

De startdosis stikstofmonoxide voor inhalatie is 20 ppm (parts per million) geïnhaleerd gas. De dosis kan worden verhoogd tot 40 ppm als met een lagere dosis onvoldoende klinisch effect wordt bereikt. De laagste effectieve dosis moet worden toegediend en de dosis moet worden afgebouwd tot 5 ppm, mits de pulmonale arteriële druk en de systemische arteriële oxygenatie voldoende blijven bij deze lagere dosis.

Samenvatting van de productkenmerken

De effecten van inhalatietherapie met stikstofmonoxide treden snel op. Een daling van de pulmonale arteriële druk en een verbeterde oxygenatie worden binnen de 5-20 minuten waargenomen. In geval van onvoldoende respons kan de dosis na minstens 10 minuten geleidelijk worden verhoogd.

Beëindiging van de behandeling dient te worden overwogen als er geen gunstige fysiologische effecten optreden na een proefbehandeling van 30 minuten.

De behandeling kan op elk tijdstip in het perioperatief verloop worden gestart om de pulmonale druk te verlagen. In klinisch onderzoek werd de behandeling vaak gestart voordat de cardiopulmonale bypass werd ontkoppeld. Inhalatietherapie met stikstofmonoxide is in perioperatieve situaties gedurende perioden van maximaal 7 dagen gegeven, maar doorgaans duurt de behandeling 24 tot 48 uur.

Afbouwen

Er moet geprobeerd worden om Stikstofmonoxide Messer af te bouwen zodra de hemodynamica gestabiliseerd zijn, terwijl ook de beademingsondersteuning en inotrope middelen worden afgebouwd. Inhalatietherapie met stikstofmonoxide moet stapsgewijs worden afgebouwd. De dosis moet in stappen tot 1 ppm gedurende 30 minuten worden verlaagd, terwijl de systemische en centrale druk nauwlettend moeten worden geobserveerd. Daarna kan de behandeling worden stopgezet. Het afbouwen van de behandeling moet ten minste om de 12 uur worden geprobeerd wanneer de patiënt stabiel blijft bij een lage dosis Stikstofmonoxide Messer.

Indien de inhalatietherapie met stikstofmonoxide te snel wordt afgebouwd, bestaat er een risico op een reboundeffect in de vorm van een stijging van de pulmonale arteriële druk met daaropvolgende instabiele circulatie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Stikstofmonoxide Messer bij premature zuigelingen geboren na een zwangerschap van minder dan 34 weken zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen aanbeveling of dosering geadviseerd worden.

Wijze van toediening

Voor endotracheopulmonair gebruik.

Stikstofmonoxide wordt via mechanische beademing aan de patiënt toegediend na verdunning met een zuurstof/luchtmengsel en door middel van een goedgekeurd toedieningssysteem voor stikstofmonoxide (met CE-keurmerk). Voordat de behandeling wordt gestart, tijdens het instellen, dient men ervoor te zorgen dat het apparaat is ingesteld in overeenstemming met de gasconcentratie in de cilinder.

Het toedieningssysteem moet een constante concentratie Stikstofmonoxide Messer voor inhalatie afgeven, onafhankelijk van het beademingsapparaat. Bij een beademingsapparaat voor pasgeborenen met continu debiet kan dit worden bewerkstelligd door een laag debiet van Stikstofmonoxide Messer in de inademingstak van het beademingscircuit toe te dienen. Neonatale beademing met fluctuerend debiet kan gepaard gaan met pieken in de stikstofmonoxideconcentratie. Het toedieningssysteem voor stikstofmonoxide voor beademing met fluctuerend debiet moet geschikt zijn om pieken in de stikstofmonoxideconcentratie te voorkomen.

De ingeademde concentratie Stikstofmonoxide Messer moet continu worden gemeten in de inademingstak van het circuit vlakbij de patiënt. De concentratie stikstofdioxide (NO₂) en de FiO₂ moeten eveneens op dezelfde plaats worden gemeten met behulp van gekalibreerde en goedgekeurde meetapparatuur (met CE-keurmerk). Voor de veiligheid van de patiënt moeten geschikte alarmen worden ingesteld voor Stikstofmonoxide Messer (± 2 ppm van de voorgeschreven dosis), NO₂ (1 ppm), en FiO₂ ($\pm 0,05$). De druk van de gascilinder met Stikstofmonoxide Messer moet worden

Samenvatting van de productkenmerken

weergegeven om de gascilinder tijdig te kunnen vervangen zonder dat de behandeling ongewild wordt onderbroken. Daarnaast moeten reservegascilinders beschikbaar zijn om tijdige vervanging mogelijk te maken. De behandeling met Stikstofmonoxide Messer moet beschikbaar zijn voor handmatige beademing, bijvoorbeeld tijdens afzuiging, tijdens transport van de patiënten en tijdens reanimatie.

In geval van een systeemstoring of een stroomstoring moeten een noodstroomvoorziening en een reservetoedieningssysteem voor stikstofmonoxide beschikbaar zijn. De stroomvoorziening van de bewakingsapparatuur moet onafhankelijk zijn van de werking van het toedieningsapparaat.

De bovengrens voor blootstelling (gemiddelde blootstelling) aan stikstofmonoxide voor het personeel, vastgesteld in de arbeidswetgeving, bedraagt in de meeste landen 25 ppm gedurende 8 uur (30 mg/m³) en de bijbehorende grenswaarde voor NO₂ is 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Training in toediening

De belangrijkste elementen die aan bod moeten komen in de training van het ziekenhuispersoneel zijn als volgt.

Correcte opstelling en aansluitingen

- Aansluitingen op de gascilinder en het patiëntbeademingscircuit

Bediening

- Controleprocedure vóór gebruik (een reeks van stappen die bij elke patiënt vlak voor de start van de behandeling moeten worden uitgevoerd om na te gaan of het systeem correct functioneert en er geen NO₂ meer in het systeem aanwezig is)
- Het apparaat instellen op de juiste concentratie stikstofmonoxide die moet worden toegediend
- De boven- en onderalarmgrenzen van de NO, NO₂ en O₂ bewakingsapparatuur instellen
- Het reservesysteem voor handmatige toediening gebruiken
- De juiste procedures om de gascilinder te verwisselen en het systeem door te blazen
- Storingsalarmen
- Kalibratie van de NO, NO₂ en O₂ bewakingsapparatuur
- Procedures voor maandelijkse controle van het functioneren van het systeem

Bewaking op de vorming van methemoglobine (MetHb)

Van pasgeborenen en zuigelingen is bekend dat de methHb-reductaseactiviteit lager is dan bij volwassenen. De methemoglobinespiegel moet binnen een uur na de start van de therapie met Stikstofmonoxide Messer worden gemeten door middel van een analysator die op betrouwbare wijze onderscheid kan maken tussen foetale hemoglobine en methemoglobine. Als de waarde hoger is dan 2,5% moet de dosis Stikstofmonoxide Messer worden verlaagd en kan toediening van verlagende geneesmiddelen zoals methyleenblauw worden overwogen. Hoewel het ongebruikelijk is dat de methemoglobinespiegel significant stijgt als de eerste meting laag is, is het verstandig om de methemoglobinemetingen om de één tot twee dagen te herhalen.

Bij volwassenen die hartchirurgie ondergaan, moet de methemoglobinespiegel binnen het uur na aanvang van de behandeling met Stikstofmonoxide Messer worden gemeten. Als de fractie methemoglobine zodanig stijgt dat de zuurstoftoevoer mogelijk in gevaar wordt gebracht, moet de dosis Stikstofmonoxide Messer worden verlaagd en kan de toediening van verlagende geneesmiddelen zoals methyleenblauw worden overwogen.

Bewaking op de vorming van stikstofdioxide (NO₂)

Onmiddellijk vóór de start van de behandeling moet bij elke patiënt de juiste procedure worden toegepast om alle NO₂ uit het systeem te verdrijven. De NO₂ concentratie moet zo laag mogelijk worden gehouden en moet altijd < 0,5 ppm zijn. Als de NO₂ concentratie > 0,5 ppm is, moet het toedieningssysteem op defecten worden gecontroleerd, moet de NO₂ analysator opnieuw worden gekalibreerd en moet, indien mogelijk, de hoeveelheid Stikstofmonoxide Messer en/of de FiO₂ worden verlaagd. Indien er sprake is van een onverwachte verandering in de concentratie Stikstofmonoxide

Samenvatting van de productkenmerken

Messer, moet het toedieningssysteem op defecten worden gecontroleerd en de analysator opnieuw worden gekalibreerd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Pasgeborenen waarvan bekend is dat ze een rechts-links of een aanzienlijke links-rechts shunting van bloed hebben.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Onvoldoende respons

Indien de klinische respons na 4 tot 6 uur behandeling met Stikstofmonoxide Messer onvoldoende wordt geacht, moet het volgende worden overwogen.

Voor patiënten die naar een ander ziekenhuis moeten worden overgebracht, moet de beschikbaarheid van stikstofmonoxide tijdens het vervoer worden verzekerd, om te voorkomen dat hun toestand verslechtert door een abrupte onderbreking van de behandeling met Stikstofmonoxide Messer. Een noodstelsel zoals extracorporale membraanoxygenatie (ECMO) moet, indien beschikbaar, worden overwogen als de toestand van de patiënt blijft achteruitgaan of niet verbetert, bepaald met criteria die gebaseerd zijn op lokale omstandigheden.

Speciale patiëntengroepen

In klinisch onderzoek is er geen effect aangetoond van het gebruik van stikstofmonoxide voor inhalatie bij patiënten met aangeboren hernia diaphragmatica.

Inhalatietherapie met stikstofmonoxide kan hartinsufficiëntie verergeren in geval van een links-rechts shunt. Dit is te wijten aan de ongewenste pulmonale vasodilatatie die wordt veroorzaakt door het geïnhalerde stikstofmonoxide, wat resulteert in een verdere toename van de reeds bestaande pulmonale hyperperfusie met als mogelijk gevolg 'forward failure' of 'backward failure'. Daarom wordt aanbevolen om vóór de toediening van stikstofmonoxide, een pulmonale arteriële katheterisatie of een echocardiografisch onderzoek naar de centrale hemodynamiek uit te voeren. Stikstofmonoxide voor inhalatie moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een complexe hartaandoening, bij wie een hoge druk in de longslagader van belang is om de bloedcirculatie in stand te houden.

Inhalatietherapie met stikstofmonoxide moet tevens met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een gecompromitteerde linkerventrikelfunctie en een verhoogde basale pulmonale capillaire wiggendruk (PCWP), omdat zij een verhoogd risico kunnen lopen op het ontwikkelen van hartfalen (bijv. longoedeem).

Beëindiging van de behandeling

De dosis Stikstofmonoxide Messer mag niet abrupt worden stopgezet omdat dit kan leiden tot een toename van de pulmonale arteriële druk (PAP - pulmonary artery pressure) en/of een verslechtering van de bloedoxygenatie (PaO₂). Een verslechtering van de oxygenatie en verhoging van de PAP kan ook optreden bij pasgeborenen die geen zichtbare respons hebben op Stikstofmonoxide Messer. Het afbouwen van inhalatietherapie met stikstofmonoxide dient met voorzichtigheid plaats te vinden. Voor patiënten die voor aanvullende behandeling naar een andere voorziening moeten worden vervoerd maar niet mogen stoppen met de inhalatie van stikstofmonoxide, dienen maatregelen te worden getroffen om de continue toevoer van stikstofmonoxide voor inhalatie tijdens het transport te garanderen. De arts moet op het ziektebed kunnen beschikken over een reservetoedieningssysteem voor stikstofmonoxide.

Vorming van methemoglobine

Een groot deel van het stikstofmonoxide voor inhalatie wordt systemisch geabsorbeerd. De eindproducten van stikstofmonoxide die in de systemische bloedsomloop terechtkomen, zijn

Samenvatting van de productkenmerken

overwegend methemoglobine en nitraat. De concentraties van methemoglobine in het bloed moeten worden gevolgd, zie rubriek 4.2.

Vorming van stikstofdioxide (NO₂)

NO₂ ontstaat snel in gasmengsels die stikstofmonoxide en O₂ bevatten, en stikstofmonoxide kan op deze manier ontsteking en schade van de luchtwegen veroorzaken. De dosis stikstofmonoxide moet worden verlaagd indien de NO₂ concentratie boven 0,5 ppm stijgt.

Effecten op de bloedplaatjes

Uit diermodellen is gebleken dat stikstofmonoxide effect kan hebben op de hemostase, wat resulteert in een langere bloedingstijd. De gegevens bij volwassen mensen zijn tegenstrijdig, en in gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij voldragen en bijna voldragen pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie is geen toename van bloedingscomplicaties waargenomen.

Regelmatige controle van de hemostase en meting van de bloedingstijd worden aanbevolen wanneer Stikstofmonoxide Messer gedurende meer dan 24 uur wordt toegediend aan patiënten die functionele of kwantitatieve afwijkingen van de bloedplaatjes of een lage stollingsfactor hebben of die met anticoagulantia worden behandeld.

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

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Een klinisch significante interactie met andere geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden uitgesloten. Donorverbindingen van stikstofmonoxide, zoals natriumnitroprusside en nitroglycerine, kunnen met Stikstofmonoxide Messer een additief effect hebben op het risico op het ontwikkelen van methemoglobinemie. Stikstofmonoxide voor inhalatie werd veilig toegediend in combinatie met tolazoline, dopamine, dobutamine, steroïden, surfactanten en hogefrequentiebeademing.

Gecombineerd gebruik met andere vasodilatoren (bijv. sildenafil) is niet uitgebreid onderzocht. De beschikbare gegevens wijzen op additieve effecten op de centrale bloedsomloop, de pulmonale arteriële druk en de rechterventrielfunctie. Het combineren van stikstofmonoxide voor inhalatie met andere vaatverwijdende middelen die via de cGMP of cAMP systemen werken, dient met voorzichtigheid te gebeuren.

Er is een verhoogd risico op methemoglobinevorming als stoffen, waarvan bekend is dat ze de methemoglobineconcentraties verhogen, gelijktijdig worden toegediend met stikstofmonoxide (bijv. alkylnitraten en sulfonamiden). Stoffen waarvan bekend is dat ze de methemoglobinespiegel doen stijgen, moeten derhalve voorzichtig worden gebruikt tijdens inhalatietherapie met stikstofmonoxide. Prilocaine, hetzij oraal, parenteraal of plaatselijk toegediend, kan methemoglobinemie veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden wanneer Stikstofmonoxide Messer gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die prilocaine bevatten.

In aanwezigheid van zuurstof wordt stikstofmonoxide snel geoxideerd tot derivaten die toxisch zijn voor het bronchiaal epitheel en het alveolocapillaire membraan. Stikstofdioxide (NO₂) is de voornaamste stof die wordt gevormd en kan ontstekingen en schade aan de luchtwegen veroorzaken. Er zijn ook gegevens uit dieronderzoek die wijzen op een grotere vatbaarheid voor luchtweginfecties na blootstelling aan lage NO₂ concentraties. Tijdens de behandeling met stikstofmonoxide, moet de NO₂ concentratie lager zijn dan 0,5 ppm in het stikstofmonoxide-doseringsbereik van < 20 ppm.

Samenvatting van de productkenmerken

Indien op eender welk tijdstip de NO₂-concentratie 1 ppm overschrijdt, moet de dosis stikstofmonoxide onmiddellijk worden verlaagd. Zie rubriek 4.2 voor informatie over bewaking op NO₂.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van stikstofmonoxide bij zwangere vrouwen. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Het is niet bekend of stikstofmonoxide in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Stikstofmonoxide Messer mag niet tijdens de zwangerschap of borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Abrupte beëindiging van inhalatietherapie met stikstofmonoxide kan een reboundreactie veroorzaken; afname van de oxygenatie en toename van de centrale druk en vervolgens daling van de systemische bloeddruk. Een reboundreactie is de meest voorkomende bijwerking die gerelateerd is aan het klinisch gebruik van stikstofmonoxide voor inhalatie. De 'rebound' kan zowel vroeg als laat tijdens de behandeling optreden.

In één klinisch onderzoek (NINOS) kwamen de behandelingsgroepen overeen wat betreft de incidentie en ernst van intracraniale bloedingen, graad IV-bloedingen, periventriculaire leukomalacie, herseninfarcten, insulden waarvoor behandeling met anticonvulsiva nodig was, longbloedingen of maagdarmbloedingen.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen in de tabel hieronder zijn gemeld bij het gebruik van stikstofmonoxide voor inhalatie in de CINGRI-studie met 212 pasgeborenen of tijdens postmarketingervaring met pasgeborenen (≤ 1 maand oud). De frequentiecategorieën worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Zeer zelden	($< 1/10.000$)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stysteem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie ^a	-	Methemoglobinemie ^a	-	-	-
Zenuwstelselaandoeningen	-	-	-	-	-	Hoofdpijn ^c Duizeligheid ^c

Samenvatting van de productkenmerken

Hartaandoeningen	-	-	-	-	-	Bradycardie ^b (na abrupte beëindiging van de behandeling)
Bloedvataandoeningen	-	Hypotensie ^{a,b,d}	-	-	-	-
Ademhalingsstelsel -, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	-	Atelectase ^a	-	-	-	Hypoxie ^{b,d} Dyspneu ^c Borstklachten ^c Droge keel ^c

^a Waargenomen tijdens klinisch onderzoek

^b Waargenomen tijdens postmarketingervaring

^c Waargenomen tijdens postmarketingervaring bij personeel in de gezondheidszorg na accidentele blootstelling

^d Gegevens afkomstig van postmarketing veiligheidssurveillance (PMSS), effecten door abrupte beëindiging van het geneesmiddel en/of storingen van het toedieningssysteem. Na plotseling afbreken van de inhalatietherapie met stikstofmonoxide werden snelle reboundreacties zoals versterkte pulmonale vasoconstrictie en hypoxie beschreven, waardoor cardiopulmonale collaps werd bespoedigd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Inhalatietherapie met stikstofmonoxide kan een toename van methemoglobine veroorzaken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering van Stikstofmonoxide Messer zal zich manifesteren door een stijging van de methemoglobine en de NO₂ spiegel. Een verhoogde NO₂ spiegel kan tot acute longschade leiden. Verhogingen van methemoglobine verlagen het zuurstofleveringsvermogen van de bloedsomloop.

Behandeling

In klinisch onderzoek werden NO₂-spiegels > 3 ppm of methemoglobinespiegels > 7% behandeld door de dosis stikstofmonoxide voor inhalatie te verlagen of de toediening ervan te beëindigen.

Methemoglobinemie die niet verdwijnt na verlaging of beëindiging van de behandeling, kan naargelang de klinische situatie met intraveneus vitamine C, intraveneus methyleenblauw of bloedtransfusie worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Samenvatting van de productkenmerken

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor het ademhalingsstelsel, ATC-code: R07AX01.

Werkingsmechanisme

Stikstofmonoxide is een verbinding die door vele cellen van het lichaam wordt geproduceerd. Het ontspant de gladde vaatspieren door zich te binden aan de heemverbinding van cytosolisch guanylaatcyclase, waarbij het guanylaatcyclase geactiveerd wordt en de intracellulaire spiegel van cyclisch guanosine 3',5' monofosfaat stijgt, wat dan tot vasodilatatie leidt. Stikstofmonoxide veroorzaakt bij inademing selectieve pulmonale vasodilatatie.

Farmacodynamische effecten

Stikstofmonoxide voor inhalatie lijkt de partiële druk van de arteriële zuurstof (PaO_2) te verhogen door de pulmonale bloedvaten te verwijden in de beter beademde delen van de long, waardoor de pulmonale bloedstroom wordt herverdeeld van de longdelen met een lage beademing/perfusie (V/Q) verhouding naar delen met een normale verhouding.

Persisterende pulmonale hypertensie bij pasgeborenen (PPHN) doet zich voor als een primaire ontwikkelingsstoornis of als een aandoening die secundair is aan andere ziekten zoals meconiumaspiratiesyndroom (MAS), pneumonie, sepsis, hyalienemembranenziekte, congenitale hernia diaphragmatica (CDH) en pulmonale hypoplasie. Bij deze aandoeningen is de longvaatweerstand (PVR) hoog, wat leidt tot hypoxie ten gevolge van rechts-links shunting van bloed via de patente ductus arteriosus en foramen ovale. Bij pasgeborenen met PPHN kan inhalatie met stikstofmonoxide de oxygenatie verbeteren (zoals blijkt uit de significante verhoging van de PaO_2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van stikstofmonoxide voor inhalatie is onderzocht bij voldragen en bijna voldragen pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie en hypoxie als gevolg van allerlei oorzaken.

In het NINOS onderzoek werden 235 pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie en hypoxie gerandomiseerd naar 100% O_2 met ($n = 114$) of zonder ($n = 121$) stikstofmonoxide, waarbij de meesten een aanvangsdosis van 20 ppm kregen en de afbouw naar lagere doses voor zover mogelijk plaatsvond met een mediane blootstellingsduur van 40 uur. Het doel van dit dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek was te bepalen of stikstofmonoxide voor inhalatie het aantal overlijdens en/of de noodzaak om extracorporale membraanoxygenatie (ECMO) toe te passen, zou verminderen. Bij pasgeborenen die niet volledig reageerden op 20 ppm, werd gekeken hoe ze reageerden op 80 ppm stikstofmonoxide of controlegas. De gecombineerde incidentie van overlijden en/of de noodzaak om ECMO toe te passen (het prospectief gedefinieerde primaire eindpunt) liet een significant voordeel zien voor de met stikstofmonoxide behandelde groep (46% tegenover 64%, $p = 0,006$). De gegevens wezen er verder op dat de hogere dosis stikstofmonoxide geen extra voordeel opleverde. Bij de twee groepen traden de beschreven bijwerkingen in soortgelijke frequenties van incidentie op. Bij vervolgonderzoeken op een leeftijd van 18-24 maanden waren bij de twee groepen de bevindingen gelijk wat de geestelijke, motorische, audiologische en neurologische aspecten betreft.

In het CINRGI onderzoek werden 186 voldragen en bijna voldragen pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie en hypoxie en zonder hypoplasie gerandomiseerd naar stikstofmonoxide ($n = 97$) of stikstofgas (placebo; $n = 89$) met een aanvangsdosis van 20 ppm, afgebouwd tot 5 ppm over een periode van 4 tot 24 uur, met een mediane blootstellingsduur van 44 uur. Het prospectief gedefinieerde primaire eindpunt was de toepassing van ECMO. In de groep die stikstofmonoxide kreeg toegediend, hoefde bij significant minder pasgeborenen ECMO te worden toegepast dan in de controlegroep (31% tegenover 57%, $p < 0,001$). Bij de met stikstofmonoxide behandelde groep was de oxygenatie, gemeten aan de hand van PaO_2 , OI en de alveolair arteriële gradiënt ($p < 0,001$ voor alle parameters) significant verbeterd. Van de 97 met stikstofmonoxide behandelde patiënten, werd bij 2 (2%) de toediening van de onderzoeksmedicatie stopgezet vanwege een methemoglobinespiegel $> 4\%$. Bij de twee onderzochte groepen waren de frequentie en het aantal bijwerkingen vergelijkbaar.

Samenvatting van de productkenmerken

Een verhoogde pulmonale arteriële druk veroorzaakt door pulmonale vasoconstrictie komt vaak voor bij patiënten die hartchirurgie ondergaan. Het staat vast dat stikstofmonoxide voor inhalatie de longvaatweerstand selectief vermindert en de verhoogde pulmonale arteriële druk verzwakt, wat kan leiden tot een stijging in de rechterventrieklejectiefraction. Deze effecten leiden tot een verbeterde bloedcirculatie en oxygenatie in de pulmonale circulatie.

In het INOT27 onderzoek werden 795 premature zuigelingen (zwangerschapsduur < 29 weken) met respiratoire insufficiëntie en hypoxie gerandomiseerd naar een dosis stikstofmonoxide van 5 ppm (n = 395) of stikstof (placebo, n = 400). De toediening werd binnen de eerste 24 levensuren gestart en de behandeling duurde minimaal 7 dagen en maximaal 21 dagen. De primaire uitkomst van de gecombineerde werkzaamheidseindpunten van overlijden of bronchopulmonale ziekte (BPD) na een zwangerschapsduur van 36 weken verschilde niet significant tussen de groepen, zelfs niet na correctie voor zwangerschapsduur als covariabele (p = 0,40) of geboortegewicht als covariabele (p = 0,41). Het totale voorkomen van intraventriculaire hemorrhagie was 114 (28,9%) in de NO groep vergeleken met 91 (22,9%) in de controlegroep met pasgeborenen. Het totale aantal overlijdens in week 36 was in de NO groep iets hoger (53/395, 13,4%) dan in de controlegroep (42/397, 10,6%). Uit het INOT25 onderzoek, waarin de effecten van NO bij hypoxische premature pasgeborenen werd bestudeerd, bleek geen verbetering bij levenden zonder BPD. In dit onderzoek werd echter geen verschil in de incidentie van intraventriculaire bloeding (IVH) of overlijden waargenomen. In het BALLR1 onderzoek, waarin eveneens de effecten van NO bij premature pasgeborenen werd geëvalueerd, maar waarin NO na 7 dagen met een dosis van 20 ppm werd gestart, werd een significante toename van levende pasgeborenen zonder BPD na zwangerschapsweek 36 gevonden (121 [45%] tegenover 95 [35,4%], p < 0,028). In dit onderzoek werd niets gevonden dat op toename van bijwerkingen wees.

Door de chemische reactie van stikstofmonoxide met zuurstof wordt stikstofdioxide gevormd.

Stikstofmonoxide heeft een ongepaard elektron, wat het molecuul reactief maakt. Stikstofmonoxide kan in biologisch weefsel peroxynitriet vormen met superoxide (O₂⁻), een onstabiele verbinding die weefschade kan veroorzaken door verdere redoxreacties. Bovendien vertoont stikstofmonoxide affiniteit voor metalloproteïnen en het kan ook reageren met SH-groepen in eiwitvormende nitrosylverbindingen. De klinische significantie van de chemische reactiviteit van stikstofmonoxide in weefsel is niet bekend. Tijdens onderzoek is gebleken dat stikstofmonoxide reeds bij een concentratie van 1 ppm in de luchtwegen pulmonale farmacodynamische effecten vertoont.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met stikstofmonoxide voor inhalatie in alle subgroepen van pediatrische patiënten met persisterende pulmonale hypertensie en andere pulmonale hartaandoeningen. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

De farmacokinetiek van stikstofmonoxide is onderzocht bij volwassenen. 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 tot 100% verzadigd is met zuurstof. Bij deze mate van zuurstofverzadiging verbindt stikstofmonoxide zich voornamelijk met oxyhemoglobine tot methemoglobine en nitraat. Bij een lage zuurstofverzadiging kan stikstofmonoxide zich verbinden met deoxyhemoglobine, waarbij tijdelijk nitrosylhemoglobine ontstaat, dat bij blootstelling aan zuurstof wordt omgezet in stikstofdioxide en methemoglobine. Binnen het pulmonale systeem kan stikstofmonoxide zich verbinden met zuurstof en water tot respectievelijk stikstofdioxide en nitriet, die reageren met oxyhemoglobine, waarbij methemoglobine en nitraat ontstaan. De eindproducten van stikstofmonoxide die in de systemische bloedsomloop terechtkomen, zijn dus overwegend methemoglobine en nitraat.

Biotransformatie

Bij pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie is de aard van methemoglobine onderzocht als functie van de tijd en het stikstofmonoxidegehalte waaraan het was blootgesteld. De methemoglobinespiegels

Samenvatting van de productkenmerken

nemen gedurende de eerste 8 uur van blootstelling aan stikstofmonoxide toe. De gemiddelde methemoglobinespiegels bleven bij de placebogroep en bij de 5 ppm- en 20 ppm stikstofmonoxidegroepen onder 1%, maar bereikten ongeveer 5% bij de 80 ppm stikstofmonoxidegroep. Methemoglobinespiegels > 7% werden alleen bereikt bij patiënten die 80 ppm kregen; deze vormden 35% van de groep. De gemiddelde tijd waarin bij deze 13 patiënten de methemoglobinespiegel zijn hoogste niveau bereikte, bedroeg 10 ± 9 (SD) uur (mediaan, 8 uur), maar bij één patiënt kwam de methemoglobinespiegel pas na 40 uur boven 7%.

Eliminatie

Nitraat is geïdentificeerd als de voornaamste NO metaboliet die in de urine wordt uitgescheiden; deze maakt > 70% uit van de geïnhaleerde NO dosis. Nitraat wordt door de nieren uit het plasma verwijderd bij een snelheid die de snelheid van de glomerulusfiltratie benadert.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Acute toxiciteit is gerelateerd aan anoxie veroorzaakt door hoge methemoglobineconcentraties.

Stikstofmonoxide is in bepaalde testsystemen genotoxisch. Bij blootstellingen bij inhalatie tot de aanbevolen dosis (20 ppm) was er geen bewijs van carcinogeen effect te zien bij ratten gedurende 20 uur/dag gedurende maximaal twee jaar. Er is geen onderzoek naar hogere blootstellingen uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar reproductietoxiciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Stikstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In aanwezigheid van zuurstof vormt NO snel NO₂, zie rubriek 4.5.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 50°C.

Alle voorschriften voor het hanteren van drukvaten moeten in acht worden genomen.

Bewaren in de oorspronkelijke gascilinder. De inhoud van de oorspronkelijke gascilinder niet overbrengen naar een andere gascilinder.

Gascilinders binnen bewaren in goed geventileerde ruimten of buiten in geventileerde opslagplaatsen waar ze beschermd zijn tegen regen en direct zonlicht.

Gascilinders beschermen tegen schokken, vallen, oxiderende en brandbare materialen, vocht, warmte of ontstekingsbronnen.

Samenvatting van de productkenmerken

Opslag in de ziekenhuisapotheek

De gascilinders moeten worden bewaard in een luchtige, propere en afgesloten ruimte, uitsluitend voor de opslag van medicinale gassen. In deze opslagruimte moet een afzonderlijke ruimte worden voorzien voor de opslag van gascilinders met stikstofmonoxide.

Opslag op de medische afdeling

De gascilinder moet worden bewaard op een daartoe uitgeruste plaats met voorzieningen om de gascilinder in verticale stand te houden.

Vervoer van gascilinders

De gascilinders moeten worden vervoerd met geschikt materieel ter bescherming tegen mogelijke schokken en vallen.

Bij vervoer van patiënten onder behandeling met Stikstofmonoxide Messer tussen of binnen ziekenhuizen, moet de gascilinder zodanig worden vastgezet dat deze verticaal blijft staan, niet kan vallen en de gastoelevering niet wordt gewijzigd. Er moet speciaal worden gelet op de bevestiging van de drukregelaar, zodat ongewenste defecten kunnen worden voorkomen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een aluminium gascilinder van 2 liter, 10 liter en 20 liter (herkenbaar aan de witte kleur met blauwgroene bovenkant) gevuld onder een druk van 200 bar, voorzien van een roestvrijstalen restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling.

Watercapaciteit van de container [l]	Equivalenten hoeveelheid stikstofmonoxide in gasvorm uitgedrukt in liter bij 1 bar en 15°C
2	381
10	1903
20	3806

Verpakkingsgrootte:

Aluminium gascilinder van 2 liter

Aluminium gascilinder van 10 liter

Aluminium gascilinder van 20 liter

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik/hanteren van Stikstofmonoxide Messer

Wanneer een cilinder met Stikstofmonoxide Messer op het toedieningssysteem wordt aangesloten, moet altijd worden vastgesteld of de concentratie in de cilinder dezelfde is als de concentratie waarvoor het systeem geconfigureerd is.

Om alle mogelijke ongevallen te voorkomen, moeten de volgende instructies absoluut worden nageleefd.

- het materiaal moet voorafgaand aan gebruik op een goede staat worden gecontroleerd;
- de gascilinders moeten bij bewaring worden vastgezet, zodat zij niet onverhoopt kunnen vallen;
- het ventiel mag niet worden geforceerd en moet langzaam worden geopend;
- een gascilinder waarvan het ventiel niet met een kap of dop is afgeschermd, mag niet worden gebruikt;
- de drukregelaar moet vóór elk nieuw gebruik worden doorgeblazen met het stikstofstikstofmonoxidemengsel om inademing van stikstofdioxide te voorkomen;
- een defect ventiel mag niet worden gebruikt en evenmin gerepareerd. Stuur deze terug naar de distributeur/fabrikant;

Samenvatting van de productkenmerken

- de drukregelaar mag niet worden vastgedraaid met een tang vanwege het gevaar voor beschadiging van de dichting.

Alle apparatuur, inclusief aansluitingen, leidingen en circuits, die voor de toediening van stikstofmonoxide wordt gebruikt, moet vervaardigd zijn van materialen die verenigbaar zijn met het gas. Met het oog op corrosie kan het toedieningssysteem worden opgedeeld in twee zones: 1) van het gascilinderventiel tot de bevochtiger (droog gas) en 2) van de bevochtiger tot de uitgang (vochtig gas dat NO₂ kan bevatten). Uit testen blijkt dat mengsels van droog stikstofmonoxide met de meeste materialen kunnen worden gebruikt. De aanwezigheid van stikstofdioxide en vocht creëert echter een agressieve atmosfeer. Van metalen constructiematerialen kan alleen roestvrij staal worden aanbevolen. Geteste polymeren die kunnen worden gebruikt bij toedieningsystemen van stikstofmonoxide omvatten polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP). Butylrubber, polyamide en polyurethaan mogen niet worden gebruikt. Polytrifluorchloorethyleen, hexafluorpropeen-vinylideen copolymeer en polytetrafluorethyleen zijn veelvuldig gebruikt met zuiver stikstofmonoxide en andere corrosieve gassen. Ze werden als dermate inert beschouwd dat testen niet vereist was.

De installatie van een pijplijnsysteem voor stikstofmonoxide met toevoerstation van gascilinders, vast netwerk en eindapparaten is verboden.

Doorgaans hoeft er geen overtollig gas te worden opgevangen, hoewel rekening moet worden gehouden met de kwaliteit van de omgevingslucht in de werkplek en sporenconcentraties van NO of NO₂/NO_x mogen vastgelegde nationale beroepsmatige blootstellingslimieten niet overschrijden. Accidentele blootstelling aan stikstofmonoxide bij ziekenhuispersoneel is in verband gebracht met bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

Instructie voor het verwijderen van de gascilinder

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

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

Messer Belgium N.V.
Nieuwe Weg 1 - Haven 1053
2070 Zwijndrecht
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE458755

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19.05.2014
Datum van laatste hernieuwing: 25.09.2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 03/2025

Datum van goedkeuring: 05/2025