

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor stikstofmonoxide (NO) 225 ppm mol/mol
Stikstofmonoxide (NO) 0,225 ml in
stikstof (N₂) 999,775 ml.

Voor stikstofmonoxide (NO) 450 ppm mol/mol
Stikstofmonoxide (NO) 0,450 ml in
stikstof (N₂) 999,55 ml.

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

Een tot 150 bar gevulde gascilinder van 2 liter levert bij 15 °C 300 l gas bij een druk van 1 bar.
Een tot 200 bar gevulde gascilinder van 2 liter levert bij 15 °C 400 l gas bij een druk van 1 bar.

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

Een tot 200 bar gevulde gascilinder van 10 liter levert bij 15 °C 2000 l gas bij een druk van 1 bar.

Een tot 200 bar gevulde gascilinder van 20 liter levert bij 15 °C 4000 l gas bij een druk van 1 bar.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, samengeperst.
Kleurloos en geurloos gas.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- voor de behandeling van pasgeborenen uit een zwangerschap van ≥ 34 weken met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie die in verband is gebracht met klinisch of echocardiografisch bewijs van pulmonale hypertensie met als doel de oxygenatie te

verbeteren en de noodzaak om extracorporale membraanoxygenatie (ECMO) toe te passen te verminderen

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN)

Stikstofmonoxide dient te worden voorgeschreven onder toezicht van een arts die ervaren is in intensieve zorg voor pasgeborenen.

Stikstofmonoxide mag alleen worden toegediend op neonatale afdelingen met personeel dat voldoende is getraind in het gebruik van een systeem voor toediening van stikstofmonoxide.

Neophyr mag uitsluitend worden toegediend op voorschrift van een neonatoloog.

Neophyr moet worden gebruikt bij beademde pasgeborenen waarvan wordt verwacht dat ze langer dan 24 uur moeten worden beademd. Neophyr mag alleen worden gebruikt nadat de ademhalingsondersteuning is geoptimaliseerd. Hiertoe behoort het optimaliseren van het ademvolume, de drukwaarden en de longrekrutering (surfactans, hogefrequentiebeademing en positieve eindexpiratoire druk).

Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie

Stikstofmonoxide dient te worden voorgeschreven onder toezicht van een arts die ervaren is in cardiothoracale anesthesie en intensive care. Het mag alleen worden toegediend op cardiothoracale afdelingen met personeel dat voldoende is getraind in het gebruik van een systeem voor toediening van stikstofmonoxide. Neophyr mag uitsluitend worden toegediend op voorschrift van een anesthesist of intensivist.

Dosering

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

Vanwege het risico op NO₂-vorming moet continue controle op NO₂ plaatsvinden.

Persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN)

Pasgeborenen uit een zwangerschap van ≥ 34 weken: de aanbevolen maximumdosis Neophyr is 20 ppm en deze dosis mag niet worden overschreden. Zo spoedig mogelijk en binnen de eerste 4-24 uur van de behandeling moet de dosis geleidelijk worden gereduceerd tot 5 ppm of minder, met titratie op geleide van de behoefte van de individuele patiënt, mits de klinische parameters (oxygenatie, arteriële pulmonale druk) binnen de gewenste grenzen blijven. Inhalatietherapie met stikstofmonoxide moet bij 5 ppm worden voortgezet totdat er een zodanige verbetering in de oxygenatie van de pasgeborene is waargenomen dat de fractie ingeademde zuurstof lager is dan 60% ($FiO_2 < 0,60$).

De behandeling kan maximaal 96 uur worden gegeven of totdat de zuurstofdesaturatie opgelost is en de behandeling met Neophyr bij de patiënt geleidelijk afgebouwd kan worden. De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De duur kan variëren, maar is doorgaans minder dan 4 dagen. Raadpleeg rubriek 4.4. als er geen respons op het geïnhaleerde stikstofmonoxide is.

Afbouwen

Pogingen tot afbouwen van Neophyr moeten worden ondernomen nadat de ademhalingsondersteuning sterk is verminderd of na 96 uur behandelen. Wanneer besloten is om de

inhalatietherapie met stikstofmonoxide te beëindigen, moet de dosis gedurende 30 minuten tot één uur tot 1 ppm worden verminderd. Als er geen verandering in de oxygenatie optreedt tijdens de toediening van Neophyr bij 1 ppm, moet de FiO₂ worden verhoogd met 10%, de toediening van Neophyr worden gestaakt en de pasgeborene zorgvuldig worden gecontroleerd op verschijnselen van hypoxemie. Als de oxygenatie met meer dan 20% daalt, moet de behandeling met Neophyr bij 5 ppm worden hervat en het staken van de behandeling met Neophyr na 12 tot 24 uur opnieuw worden overwogen. Baby's bij wie afbouwen van Neophyr na 4 dagen nog niet is gelukt, moeten nauwkeurig worden onderzocht op andere aandoeningen.

Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie

Neophyr mag alleen worden gebruikt nadat conservatieve ondersteuning is geoptimaliseerd. Neophyr dient te worden toegediend onder nauwgezette bewaking van hemodynamiek en oxygenatie.

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

De startdosis van stikstofmonoxide voor inhalatie is 10 ppm (deeltjes per miljoen) geïnhaleerd gas. De dosis kan worden opgehoogd tot maximaal 20 ppm als met de lagere dosis onvoldoende klinische effecten worden bereikt. De laagste werkzame dosis dient te worden toegediend en de dosis dient te worden afgebouwd tot 5 ppm, mits de pulmonale arteriële druk en de systemische arteriële oxygenatie bij deze lagere dosis adequaat blijven.

Klinische gegevens die de voorgestelde dosis in de leeftijdsgroep van 12-17 jaar ondersteunen zijn beperkt.

Volwassenen

De startdosis van stikstofmonoxide voor inhalatie is 20 ppm (deeltjes per miljoen) geïnhaleerd gas. De dosis kan worden opgehoogd tot maximaal 40 ppm als met de lagere dosis onvoldoende klinische effecten worden bereikt. De laagste werkzame dosis dient te worden toegediend en de dosis dient te worden afgebouwd tot 5 ppm, mits de pulmonale arteriële druk en de systemische arteriële oxygenatie bij deze lagere dosis adequaat blijven.

De effecten van stikstofmonoxide voor inhalatie treden snel op, daling van de pulmonale arteriële druk en verbetering van de oxygenatie worden binnen 5 tot 20 minuten gezien. Bij onvoldoende respons mag de dosis na minimaal 10 minuten worden getitreerd.

Wanneer na 30 minuten uitproberen van de behandeling geen gunstige fysiologische effecten zichtbaar zijn, moet worden overwogen de behandeling te staken.

Om de pulmonale druk te verlagen kan de behandeling op elk moment in het perioperatieve beloop worden gestart.

In klinische onderzoeken werd de behandeling vaak gestart voordat de hart-longmachine werd afgekoppeld.

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

Afbouwen

Met pogingen tot afbouwen van Neophyr dient te worden gestart zodra de hemodynamiek gestabiliseerd is in samenhang met ontwenning van de beademing en inotrope ondersteuning. Het staken van behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie dient stapsgewijs te worden uitgevoerd. De dosis dient in stappen te worden verlaagd tot 1 ppm gedurende 30 minuten met nauwgezette observatie van de systemische en de centrale druk, waarna de toediening wordt gestaakt.

Wanneer de patiënt op een lage dosis Neophyr stabiel is, dient ten minste elke 12 uur een poging tot afbouwen te worden ondernomen.

Te snel afbouwen van stikstofmonoxide voor inhalatie gaat gepaard met het risico op reboundstijging van de pulmonale arteriële druk met daaropvolgend circulatoire instabiliteit.

Aanvullende informatie over bijzondere populaties:

Er is geen relevante informatie gevonden voor aanbevelingen voor dosisaanpassing bij bijzondere populaties, zoals patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis of geriatrische patiënten. Derhalve wordt bij deze populaties voorzichtigheid aanbevolen.

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

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Modaliteiten voor toediening van Neophyr kunnen het toxiciteitsprofiel van het geneesmiddel veranderen. Aanbevelingen voor toediening moeten worden opgevolgd.

Stikstofmonoxide wordt normaliter door inhalatie bij patiënten via mechanische ventilatie toegediend na verdunning met een mengsel van zuurstof en lucht, waarbij een apparaat voor toediening van stikstofmonoxide wordt gebruikt dat overeenkomstig de normen van de Europese Gemeenschap toegelaten is voor klinisch gebruik (CE-gemarkeerd). Rechtstreekse endotracheale toediening zonder verdunning is gecontra-indiceerd vanwege het risico op lokale slijmvliesbeschadiging wanneer het slijmvlies in aanraking komt met het gas.

NO moet correct gemengd worden met andere gassen in het beademingscircuit. Aangeraden wordt om voor de kortst mogelijke contacttijd tussen het stikstofmonoxide en de zuurstof in het inspiratoire circuit te zorgen om het risico op vorming van toxische oxidatiederivaten in het geïnhaleerde gas te beperken.

Het toedieningssysteem moet een constante concentratie Neophyr voor inhalatie afgeven, ongeacht de gebruikte beademingsapparatuur en beademingsmodaliteit.

Om fouten bij de dosering te voorkomen, moet de concentratie geïnhaleerde Neophyr continu worden gereguleerd in de inhalatietak van het circuit vlakbij de patiënt en nabij de tip van de endotracheale tube. De concentratie stikstofdioxide (NO₂) en de FiO₂ moeten op dezelfde plaats worden gereguleerd met behulp van een kalibratie en in de EG toegelaten bewakingsapparaat.

De concentratie NO₂ in het geïnhaleerde mengsel moet zo klein mogelijk zijn. Als de concentratie NO₂ hoger dan 1 ppm is, moet de dosis Neophyr en/of FiO₂ worden verlaagd nadat risico's op storingen in het toedieningssysteem uitgesloten werden.

Ten behoeve van de veiligheid van de patiënt moeten geschikte alarmen worden ingesteld voor Neophyr (NO ± 2 ppm van de voorgeschreven dosis), NO₂ (maximaal 1 ppm) en FiO₂ (± 0,05: de fractie ingeademde zuurstof mag niet meer dan 5% variëren).

Als een onverwachte verandering in de concentratie van Neophyr ontstaat, raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het toedieningsapparaat.

De druk van de gascilinder met Neophyr moet worden bewaakt, zodat de gascilinder tijdig kan worden verwisseld zonder dat de behandeling wordt onderbroken of veranderd. Verder moet er een voorraad reservegascilinders aanwezig zijn om de gascilinder op het juiste moment te kunnen verwisselen.

Er moet een back-upsysteem voor het beheerapparaat aanwezig zijn, hetzij als extern apparaat, hetzij als ingebouwde voorziening. De instructies voor het gebruik van het apparaat moeten worden opgevolgd.

De behandeling met Neophyr moet beschikbaar zijn voor mechanische en handmatige beademing, tijdens vervoer van de patiënt en tijdens reanimatie. De arts moet een reservetoedieningssysteem voor stikstofmonoxide hebben.

Bewaking van de vorming van stikstofdioxide

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

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

De NO₂-concentratie moet zo laag mogelijk worden gehouden en altijd onder 0,5 ppm. Als de NO₂ > 0,5 ppm is, moet het toedieningssysteem worden gecontroleerd volgens de gebruiksaanwijzing van het apparaat.

Bewaking van de vorming van methemoglobine (MetHb)

Na inhalatie zijn methemoglobine en nitraat de voornaamste uiteindelijke verbindingen van stikstofmonoxide die in de systemische circulatie terechtkomen. Het nitraat wordt fundamenteel via de urinewegen uitgescheiden en het methemoglobine wordt gereduceerd door het methemoglobinereductase.

Pasgeborenen en baby's hebben vergeleken met volwassenen verlaagde niveaus van MetHb-reductase-activiteit; daarom moet de methemoglobineconcentratie in het bloed worden gecontroleerd. De MetHb-concentratie moet binnen 1 uur na de start van de behandeling met Neophyr worden bepaald met behulp van een analysator die correct onderscheid maakt tussen foetaal hemoglobine en MetHb. Bij een MetHb > 2,5% moet de dosis Neophyr worden verlaagd en moet de noodzaak van toediening van reductiemiddelen als methyleenblauw worden overwogen. Hoewel het weinig voorkomt dat de MetHb-concentratie aanzienlijk stijgt als de concentratie bij de eerste bepaling laag is, is het raadzaam om erna de MetHb-meting om de 12 tot 24 uur te herhalen.

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

Blootstellingslimieten voor ziekenhuispersoneel

De maximale limiet voor blootstelling (gemiddelde blootstelling) aan stikstofmonoxide en stikstofdioxide voor ziekenhuispersoneel is vastgelegd in arbeidswetgeving. Volgens de nationale veiligheidsvoorschriften is controle van de atmosferische NO₂-niveaus verplicht.

Training in toediening

Ziekenhuispersoneel moet worden opgeleid volgens de instructie voor het gebruik van het toedieningsapparaat.

4.3 Contra-indicaties

Samenvatting van de kenmerken van het produkt

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van blootstelling tijdens behandeling met geïnhaleerd Neophyr

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

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

Spontane lekkage van stikstofmonoxide uit een gascilinder komt zeer zelden voor dankzij de uitgebreide controles in de vulruimten. Er kan per ongeluk gas ontsnappen als de cilinder een zodanig zware val maakt dat het ventiel beschadigd is en gas ontsnapt. Het volgende wordt aanbevolen om bovenstaande te vermijden:

- Het ziekenhuispersoneel moet de gascilinder altijd rechtop vastzetten en controleren of de cilinder stevig vaststaat om te voorkomen dat deze omvalt of omver gegooid wordt.
- De gascilinders moeten voorzichtig worden gehanteerd, waarbij verzekerd moet worden dat deze niet abrupt schokken of vallen.
- Gascilinders mogen uitsluitend worden verplaatst met daarvoor bedoelde voertuigen en apparatuur van het juiste type en de juiste maat.
- Als gas per ongeluk ontsnapt, kunnen NO-gaslekken worden opgespoord aan de hand van een kenmerkende oranjebruine kleur en een scherpe zoete en metalige geur. De aanbevolen handelingen zijn het ontruimen van het vertrek en het openen van ramen naar buiten toe.
- Bij opslag in kasten dient een ventilator te zijn geïnstalleerd die rechtstreeks op de buitenlucht uitmondt en die een negatieve druk in de cilinderopslagruimte handhaaft.
- Om werknemers te waarschuwen wanneer per ongeluk gas ontsnapt, kan het nuttig zijn NO- en N₂-bewakingssystemen voor continue bewaking van de NO- en N₂-concentraties te installeren in afgesloten ruimten voor opslag van NO-gascilinders en vertrekken voor ademhalingszorg (stikstofgas kan de omgevingslucht verdringen en het zuurstofgehalte in de omgeving verlagen).

Evaluatie van de behandelrespons

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

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

Als de klinische respons na 4 tot 6 uur toediening van Neophyr inadequaet 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 mogelijk is. Blijvend hoge niveaus van de oxygenatie-index (> 20) of de alveolair-arteriële zuurstofgradiënt ($AaO_2 > 600$) na 4 uur iNO-therapie duiden op de dringende noodzaak om met ECMO-therapie te starten.
- Bij non-respons op de toediening van Neophyr moet de behandeling worden opgeschort. De behandeling mag echter niet plotseling worden onderbroken omdat dit tot verhoging van de pulmonale arteriële druk en/of verslechtering van de oxygenatie van het bloed (PaO_2) kan leiden. Beide situaties kunnen zich eveneens voordoen bij pasgeborenen die geen duidelijke respons op behandeling met Neophyr vertonen. Geleidelijk staken van stikstofmonoxide voor inhalatie moet voorzichtig plaatsvinden (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening: Afbouwen).
- Voor patiënten die naar een ander ziekenhuis worden overgebracht, moet de toevoer van stikstofmonoxide tijdens het transport gegarandeerd zijn om te voorkomen dat de gezondheidstoestand van de patiënt verslechtert als gevolg van een plotselinge onderbreking van de behandeling met Neophyr.

Bewaking van de ventrikelfunctie

Wat betreft intraventriculaire of interauriculaire communicatie veroorzaakt inhalatie van Neophyr een toename van de links-rechtsshunt door het vasodilerende 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 om vóór toediening van stikstofmonoxide katheterisatie van de arteria pulmonalis of een echocardiografisch onderzoek van de centrale hemodynamiek uit te voeren.

Stikstofmonoxide voor inhalatie dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een complex hartdefect, waarbij een hoge druk in de arteria pulmonalis belangrijk is om de circulatie in stand te houden.

Stikstofmonoxide voor inhalatie dient eveneens voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een gecompromitteerde linkerventrikelfunctie en een verhoogde pulmonale capillaire druk in de uitgangssituatie omdat deze patiënten een verhoogd risico lopen op hartfalen (bijv. longoedeem).

Voor het identificeren van recipiënten van een harttransplantaat bij patiënten met gedilateerde cardiomyopathie draagt intraveneuze behandeling met vasodilatoria en inotrope middelen bij aan betere ventriculaire compliantie en preventie van verdere toename van de linkszijdige vuldruk als gevolg van toegenomen pulmonale veneuze return.

Bewaking van hemostase

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

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

Staken van de behandeling

Toediening van Neophyr mag niet abrupt worden gestaakt omdat dit tot verhoging van de pulmonale arteriële druk en/of verslechtering van de bloedoxygenatie (PaO_2) kan leiden.

Verslechtering van de oxygenatie en stijging van de pulmonale arteriële druk kan eveneens optreden bij pasgeborenen zonder duidelijke respons op Neophyr. Afbouwen van stikstofmonoxide

voor inhalatie dient voorzichtig te geschieden. Voor patiënten die voor aanvullende behandeling naar een andere instelling worden vervoerd en die door moeten gaan met inhaleren van stikstofmonoxide, dienen voorzieningen te worden getroffen om continue toediening van stikstofmonoxide voor inhalatie tijdens het transport te garanderen. De arts dient aan het bed toegang te hebben tot een reservetoedieningssysteem voor stikstofmonoxide.

Vorming van methemoglobine

Een groot deel van het geïnhaleerde stikstofmonoxide wordt systemisch geabsorbeerd. De eindproducten van stikstofmonoxide die in de systemische circulatie terechtkomen, zijn voornamelijk methemoglobine en nitraat. De methemoglobineconcentratie in het bloed dient te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Vorming van NO₂

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

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

Er zijn gevallen van levensbedreigend longoedeem gemeld wanneer stikstofmonoxide wordt gebruikt bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve ziekte. Daarom moet de aanwezigheid van een veno-occlusieve ziekte zorgvuldig worden overwogen wanneer tekenen van longoedeem optreden na toediening van stikstofmonoxide aan patiënten met pulmonale hypertensie. 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 bij de behandeling van ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie worden gebruikt, kan op grond van de beschikbare gegevens niet worden uitgesloten.

Zuurstof: In aanwezigheid van zuurstof wordt stikstofmonoxide snel geoxideerd tot derivaten die toxisch zijn voor het bronchusepitheel en de alveolair-capillaire membraan. Stikstofdioxide (NO₂) is de voornaamste verbinding die ontstaat en kan luchtwegontsteking en -beschadiging veroorzaken. Er zijn eveneens gegevens uit dieronderzoek die duiden op een verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties na blootstelling aan lage NO₂-concentraties. Tijdens behandeling met stikstofmonoxide dient de NO₂-concentratie lager dan 0,5 ppm te zijn bij een dosering van stikstofmonoxide < 20 ppm. Als op welk moment dan ook de NO₂-concentratie uitstijgt boven 1 ppm, moet de dosis stikstofmonoxide onmiddellijk worden verlaagd. Zie rubriek 4.2 voor informatie over het bewaken van NO₂.

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

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

Samenvatting van de kenmerken van het produkt

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

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

Stikstofmonoxide voor inhalatie is samen met tolazoline, dopamine, dobutamine, steroïden, surfactanten en hogefrequentiebeademing toegediend 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.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd.

Zwangerschap

Het effect van toediening van Neophyr aan zwangere vrouwen is niet bekend. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd (zie rubriek 5.3).

Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend.

Neophyr mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is, zoals in situaties waarin levensondersteuning noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Neophyr in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van Neophyr in melk is niet bestudeerd bij dieren. Blootstelling aan stikstofmonoxide bij mensen tijdens de borstvoeding dient te worden vermeden.

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

Baby's en gehospitaliseerde patiënten: niet relevant

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Tabel met bijwerkingen

De opgelijste bijwerkingen zijn afkomstig uit het CINRGI-onderzoek, onderzoek van wetenschappelijke literatuur in het publieke domein en postmarketing veiligheidssurveillance (onderstaande tabel bevat bijwerkingen die optraden bij ten minste 5% van de patiënten die in het CINRGI-onderzoek iNO kregen). De bijwerkingen zijn geklasseerd volgens de MedDRA-frequenties: 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).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	-	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	-	-
Zenuwstelselaandoeningen	-	-	Hoofdpijn*
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	-	Verhoogde pulmonale arteriële druk** Hypotensie**
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Atelectase	-	-
Lever- en galaandoeningen	Hyperbilirubinemie	-	-
Onderzoeken	-	-	Verhoogd methemoglobine, Hypoxemie**

* Gegevens uit postmarketing veiligheidssurveillance, symptoom ervaren door personeel in verband met accidentele omgevingsblootstelling.

** Gegevens uit postmarketing veiligheidssurveillance, effecten in verband met acuut staken van het geneesmiddel en doseringsfouten in verband met het toedieningssysteem. Er zijn snelle reboundreacties beschreven, zoals toegenomen pulmonale vasoconstrictie na plotseling staken van behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie, waardoor cardiovasculaire collaps werd bespoedigd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Behandeling met stikstofmonoxide voor inhalatie kan een verhoogd methemoglobine veroorzaken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

Samenvatting van de kenmerken van het produkt

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

4.9 Overdosering

Een overdosis Neophyr manifesteert zich in de vorm van verhoging van het methemoglobine en het NO₂. Een verhoogd NO₂ kan acute longschade veroorzaken. Een verhoogd methemoglobine verlaagt het zuurstofleveringsvermogen van de circulatie. In klinische onderzoeken zijn NO₂-concentraties > 3 ppm of methemoglobineconcentraties > 7% behandeld door de dosis iNO te verlagen of de toediening van iNO te staken.

Methemoglobinemie die niet verdwijnt na verlaging van de dosis of staken van de behandeling, kan worden behandeld met intraveneuze vitamine C, intraveneus methyleenblauw of bloedtransfusie, afhankelijk van de klinische situatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere producten voor beademingssystemen, ATC-code R07AX01.

Stikstofmonoxide is een verbinding die door vele lichaamscellen wordt geproduceerd. Het ontspant de gladde vaatspieren door zich te binden aan het haem-deel van guanylaatcyclase in het cytosol, guanylaatcyclase te activeren en de intracellulaire concentraties van cyclisch guanosine-3',5'-monofosfaat te verhogen, met vasodilatatie als gevolg. Wanneer stikstofmonoxide wordt geïnhaleerd, veroorzaakt het selectieve pulmonale vasodilatatie.

iNO blijkt de partiële druk van arterieel zuurstof (PaO₂) te verhogen door longvaten in beter geventileerde longgebieden te dilateren, waardoor de pulmonale bloedstroom wordt herverdeeld weg van longgebieden met lage ventilatie-perfusieverhoudingen naar gebieden met normale ventilatie-perfusieverhoudingen.

Persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) treedt op als primair ontwikkelingsdefect of als aandoening die secundair is aan andere aandoeningen, zoals meconiumaspiratie, pneumonie, sepsis, hyalienemembranenziekte, congenitale hernia diaphragmatica (CDH) en pulmonale hypoplasie. In deze situaties is de pulmonale vaatweerstand hoog, wat leidt tot hypoxemie secundair aan rechts-linksshunting van bloed via de openstaande ductus arteriosus en het foramen ovale. Bij pasgeborenen met PPHN kan iNO de oxygenatie verbeteren (zoals blijkt uit significante toenames van PaO₂).

De werkzaamheid van iNO is onderzocht bij aterre en bijna aterre pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie als gevolg van een verscheidenheid aan oorzaken.

In het NINOS-onderzoek werden 235 pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie gerandomiseerd tot toediening van 100% O₂ met (n = 114) of zonder (n = 121) stikstofmonoxide, de meesten met een startconcentratie van 20 ppm en waar mogelijk met afbouw tot lagere doses, met een mediane blootstellingsduur van 40 uur. Het doel van dit dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoek was te bepalen of geïnhaleerde stikstofmonoxide het optreden van overlijden en/of het starten met extracorporale membraanoxygenatie (ECMO) zou verminderen. Bij pasgeborenen met een minder dan volledige respons op 20 ppm werd geëvalueerd hoe ze

reageerden op 80 ppm stikstofmonoxide of controlegas. De gecombineerde incidentie van overlijden en/of het starten van ECMO (het prospectief gedefinieerde primaire eindpunt) liet een significant voordeel zien bij de met stikstofmonoxide behandelde groep (46% versus 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 een vergelijkbare incidentiedichtheid op.

Bij vervolgonderzoeken op een leeftijd van 18-24 maanden waren de bevindingen wat betreft geestelijke, motorische, audiologische en neurologische aspecten bij de twee groepen gelijkwaardig.

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

Bij patiënten die een hartoperatie ondergaan, wordt als gevolg van pulmonale vasoconstrictie vaak een verhoging van de pulmonale arteriële druk gezien. Het is aangetoond dat geïnhaled stikstofmonoxide de pulmonale vasculaire weerstand selectief reduceert en de verhoogde pulmonale arteriële druk reduceert. Hierdoor kan de ejectiefraction van het rechter ventrikel toenemen. Deze effecten leiden op hun beurt tot verbetering van de bloedcirculatie en van de oxygenatie in de pulmonale circulatie.

In het INOT27-onderzoek werden 795 premature baby's (zwangerschapsduur < 29 weken) met hypoxisch respiratoir falen gerandomiseerd tot een dosis iNO van 5 ppm ($n = 395$) of stikstof (placebo, $n = 400$), beginnend binnen de eerste 24 levensuren en gedurende minimaal 7 dagen en maximaal 21 dagen behandeld. De primaire uitkomst van de gecombineerde werkzaamheidseindpunten van overlijden of 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 ($p = 0,41$). In totaal kwam intraventriculaire hemorrhagie (IVH) 114 keer voor in de iNO-groep (28,9%) versus 91 keer in de controlegroep (22,9%) met pasgeborenen. Het totale aantal sterfgevallen in week 36 was in de iNO-groep iets hoger (53/395; 13,4 %) dan in de controlegroep (42/397; 10,6 %). Uit het INOT25-onderzoek, waarin de effecten van iNO bij hypoxische prematuren werd bestudeerd, bleek geen verbetering bij levenden zonder BPD. In dit onderzoek werd echter geen verschil in de incidentie van IVH of overlijden waargenomen. In het BALLR1-onderzoek, waarin eveneens de effecten van iNO bij prematuren werd geëvalueerd maar waarin iNO na 7 dagen met een dosis van 20 ppm werd gestart, werd een significante toename van levende neonaten zonder BPD na zwangerschapsweek 36 gevonden (121 [45%] versus 95 [35,4%], $p < 0,028$). In dit onderzoek werd niets gevonden dat op toename van bijwerkingen wees.

Stikstofmonoxide reageert chemisch met zuurstof tot stikstofdioxide.

Stikstofmonoxide heeft een ongepaard elektron, wat het molecuul reactief maakt. In biologisch weefsel kan stikstofmonoxide samen met superoxide (O_2^-) peroxy-nitriet vormen, een instabiele verbinding die door verdere redoxreacties weefsel schade kan veroorzaken. Bovendien vertoont stikstofmonoxide affiniteit voor metalloproteïnen en kan het ook reageren met SH-groepen in

eiwitvormende nitrosylverbindingen. De klinische significantie van de chemische reactiviteit van stikstofmonoxide in weefsel is onbekend. In onderzoeken is gebleken dat stikstofmonoxide reeds bij een concentratie van 1 ppm in de luchtwegen pulmonale farmacodynamische effecten vertoont.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van stikstofmonoxide is bij volwassenen bestudeerd. Stikstofmonoxide wordt na inhalatie systemisch geabsorbeerd. Het grootste deel hiervan passeert het pulmonale capillairbed, waar het zich bindt aan hemoglobine dat voor 60-100% verzadigd is met zuurstof. Bij deze mate van zuurstofverzadiging bindt stikstofmonoxide zich voornamelijk aan oxyhemoglobine, waarbij methemoglobine en nitraat ontstaan. Bij een lage zuurstofverzadiging kan stikstofmonoxide zich binden aan deoxyhemoglobine, waarbij tijdelijk nitrosylhemoglobine ontstaat, dat na blootstelling aan zuurstof wordt omgezet in stikstofoxiden en methemoglobine. Binnen het pulmonale systeem kan stikstofmonoxide een combinatie met zuurstof en water aangaan waarbij respectievelijk stikstofdioxide en nitriet ontstaan, die reageren met oxyhemoglobine waarbij methemoglobine en nitraat ontstaan.

De in de systemische circulatie terechtkomende eindproducten van stikstofmonoxide bestaan dus voornamelijk uit methemoglobine en nitraat.

Bij pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie is de methemoglobine dispositie onderzocht als functie van tijd en blootstelling aan stikstofmonoxideconcentratie. De methemoglobineconcentraties nemen gedurende de eerste 8 uur van blootstelling aan stikstofmonoxide toe. De gemiddelde methemoglobineconcentraties bleven in de placebogroep en de 5 ppm- en 20 ppm-iNO-groepen lager dan 1%, maar bereikten ongeveer 5% in de 80 ppm-iNO-groep. Methemoglobineconcentraties > 7% werden alleen bereikt bij patiënten die 80 ppm ontvingen; deze traden op bij 35% van de groep. De gemiddelde tijd waarin bij deze 13 patiënten de maximale methemoglobineconcentratie werd bereikt, was 10 ± 9 (SD) uur (mediaan 8 uur), maar bij één patiënt kwam de methemoglobineconcentratie pas na 40 uur boven 7%.

Nitraat is geïdentificeerd als de voornaamste stikstofmonoxidemetaboliet die in de urine wordt uitgescheiden; nitraat is goed voor > 70% van de geïnhaleerde stikstofmonoxidedosis. Renale klaring van nitraat uit het plasma vindt plaats met snelheden die de glomerulaire filtratiesnelheid benaderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten die bij knaagdieronderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering werden gezien, werden uitsluitend waargenomen bij blootstellingen die als voldoende hoger dan de maximale blootstelling bij mensen werden beschouwd, wat op weinig relevantie voor klinisch gebruik duidt. Toxiciteit is gerelateerd aan anoxie als gevolg van verhoogde methemoglobineconcentraties.

Er is geen onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd.

In een reeks genotoxiciteitstests is in sommige *in-vitro* testsystemen mutageen potentieel van stikstofmonoxide aangetoond en geen clastogeen effect in het *in-vivo* systeem. Dit houdt mogelijk verband met de vorming van mutagene nitrosaminen, DNA-veranderingen of verstoring van DNA-reparatiemechanismen. Een lage incidentie van uteriene adenocarcinomen bij ratten na twee jaar dagelijkse blootstelling aan de aanbevolen menselijke dosis werd voorzichtig als gerelateerd aan de

Samenvatting van de kenmerken van het produkt

behandeling beschouwd. De betekenis van deze bevindingen voor de klinische toepassing bij pasgeborenen en het potentieel voor effecten op de geslachtscellen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Stikstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Zie rubriek 4.5 voor de onverenigbaarheden met andere geneesmiddelen.

Het toedieningssysteem moet zijn goedgekeurd voor gebruik met NO, zie rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Alle voorschriften betreffende het hanteren van drukcilinders moeten in acht worden genomen. Opslag dient plaats te vinden in het ziekenhuis onder toezicht van specialisten. Gascilinders dienen te worden opgeslagen in goed geventileerde ruimten of in geventileerde schuren waar ze beschermd zijn tegen regen en direct zonlicht.

De gascilinders moeten worden bewaard bij een temperatuur tussen -10 en +50 °C.

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

Opslag in de apotheek

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

Opslag op medische afdelingen

De gascilinder moet op een plaats worden bewaard met geschikte apparatuur die de gascilinder verticaal houdt.

Transport van gascilinders

De gascilinders moeten worden vervoerd met geschikt materiaal ter bescherming tegen het risico van schokken en vallen. Wanneer patiënten die met Neophyr worden behandeld tussen of binnen ziekenhuizen worden vervoerd, moeten de gascilinders zodanig stevig worden vastgezet dat ze verticaal blijven staan, niet kunnen vallen en de gastoelevering niet onverhoopt wordt gewijzigd. Eveneens dient speciaal op de bevestiging van de drukregelaar te worden gelet om risico op accidentele defecten te vermijden.

Gebruik Neophyr niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de gascilinder. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gascilinders met een capaciteit van 2 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol)

Samenvatting van de kenmerken van het produkt

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

Een tot 200 bar gevulde gascilinder van 2 liter bevat ongeveer 0,47 kg gas.

Of

Gascilinders met een capaciteit van 10 l (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol).

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

Een tot 200 bar gevulde gascilinder van 10 liter bevat ongeveer 2,34 kg gas.

Of

Gascilinders met een capaciteit van 20 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol).

Een tot 200 bar gevulde gascilinder van 20 liter bevat ongeveer 4,68 kg gas.

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

De gascilinders zijn voorzien van een roestvrijstalen restdrukklep met een specifieke uitgangskoppeling type ISO 5145 (2017).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle apparatuur, inclusief koppelingen, slangen en circuits, moet een medisch hulpmiddel zijn dat bestemd is voor toediening van NO.

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het apparaat om incidenten te voorkomen.

Ten minste de volgende instructies moeten strikt worden opgevolgd:

- controleer vóór gebruik of de apparatuur in goede functionele staat verkeert
- zet de gascilinders met kettingen of haken stevig in het rek vast om valincidenten te voorkomen
- draai een ventiel nooit abrupt open
- hanteer geen gascilinders waarvan het ventiel niet door een ventielbeschermer wordt beschermd
- Gebruik een specifieke ISO 5145 (2017)-koppeling: nr. 29 specifiek NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- probeer niet om een defect ventiel te repareren
- voer uitgedemde gassen naar buiten af (vermijd ruimten waarin deze gassen zich kunnen ophopen). Voorafgaand aan gebruik dient te worden verzekerd dat het vertrek voorzien is van een adequaat ventilatiesysteem dat gassen bij een ongeluk of lekkage afvoert
- als er per ongeluk gasvormig NO vrijkomt, is dat te herkennen aan een karakteristieke oranje-bruine kleur en een scherpe zoete en metaalachtige geur. De aanbevolen acties zijn het evacueren van de ruimte en het openen van ramen naar buiten.
- blootstellingslimieten voor personeel (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening)

Instructie voor afvoer van gascilinders:

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

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

SOL S.p.A.
Via Borgazzi 27
20900 Monza
Italië

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

Neophyr 225 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst: BE415633

Neophyr 450 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst: BE415642

Neophyr 1000 ppm mol/mol medicinaal gas, samengeperst: BE415651

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

Datum van eerste vergunning: 13/03/2012 (BE) – 01/09/2012 (Lux)

Datum van laatste verlenging: 16/02/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026