

NOXAP 200 ppm en 800 ppm mol/mol
Stikstofmonoxide (NO)
Medicinaal gas, samengeperst

ZAKGIDS VOOR ZORGVERLENERS

De risico minimalisatie materialen voor NOXAP 200 ppm mol/mol (stikstofmonoxide) en NOXAP 800 ppm mol/mol (stikstofmonoxide) zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

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

- Het risico op rebound-effect en de te nemen maatregelen indien de behandeling wordt gestopt;
- Het risico op het per abuis abrupt stoppen van de behandeling met NOXAP indien het toedieningssysteem uitvalt, en maatregelen om dit te voorkomen;
- Intensieve controle van de methemoglobineconcentratie;
- Intensieve controle van NO₂-vorming;
- Het risico op bloedings- en hemostasestoornissen;
- De risico's tijdens gebruik van NO in combinatie met andere op cGMP of cAMP inwerkende vasodilatoren.

Het risico op reboundeffect en de te nemen maatregelen bij het staken van de behandeling

Vanwege het risico op een 'rebound'-effect mag de toediening van NOXAP niet abrupt gestopt worden. 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.

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 en/of een verslechtering van de bloedoxygenatie kan leiden.

Speciale voorzorgen bij het staken van de behandeling:

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.

Het risico op het per abuis abrupt stoppen van de behandeling met NOXAP als het toedieningssysteem uitvalt, en maatregelen om dit te voorkomen

De toediening van NOXAP dient te worden bewaakt. In het bijzonder dient de druk van de gascilinder te worden gevolgd, zodat de gascilinder tijdig kan worden vervangen zonder dat de behandeling wordt onderbroken of gewijzigd.

Om abrupt stoppen van de behandeling met NOXAP als gevolg van uitvallen van het toedieningssysteem te voorkomen, dient het apparaat te voldoen aan het volgende:

1. CE-markering overeenkomstig Richtlijn 93/42/EEG
2. Er moeten reserve gascilinders beschikbaar zijn om tijdige vervanging van gascilinders mogelijk te maken.
3. Een automatisch omschakelsysteem dat het toedieningssysteem omschakelt naar een volle gascilinder wanneer de eerste gascilinder leeg is.
4. Duidelijk zichtbare drukmeter zodat het ziekenhuispersoneel kan zien wanneer een gascilinder bijna leeg is.
5. Een noodstroomvoorziening in de vorm van accu's beschikbaar voor het geval dat de elektriciteit uitvalt.
6. 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.

Intensieve controle van de methemoglobineconcentratie

De vorming van methemoglobine (MetHb) dient te worden bewaakt. Het ontstaan van methemoglobinemie is dosisafhankelijk en een frequente complicatie bij inademing van hoge concentraties NO. Bij hoge methemoglobinespiegels ontstaat weefselhypoxie.

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 enzym 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.

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.

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.

Overdosering van NOXAP zal zich manifesteren in de vorm van verhoging van methemoglobine- en NO_2 -spiegels.

Intensieve controle van NO₂-vorming

De reactie tussen stikstofmonoxide (NO) en zuurstof (O₂) waarbij stikstofdioxide (NO₂) wordt gevormd, vindt snel plaats bij hoge NO-concentraties, maar langzaam bij de aanbevolen therapeutische concentraties geïnhaleerd stikstofmonoxide.

NO₂ is een toxisch gas dat een ontstekingsreactie in de luchtwegen kan veroorzaken.

Om deze reden dient de NO₂-concentratie in het geïnhaleerd gasmengsel continu te worden bewaakt.

Inademing van 2 ppm NO₂ verhoogt bij mensen de alveolaire permeabiliteit en de reactiviteit van de luchtwegen. Hoge NO₂-spiegels kunnen acute longschade veroorzaken.

Vlak voordat met de behandeling van een patiënt wordt begonnen, moet de juiste procedure worden gevolgd om NO₂ uit het systeem te verwijderen. De NO₂-concentratie moet zo laag mogelijk worden gehouden en altijd < 0,5 ppm.

Als de NO₂ > 0,5 ppm bedraagt, moet het toedieningssysteem op defecten worden gecontroleerd, de NO₂-analysator opnieuw worden gekalibreerd en de NOXAP-concentratie en/of FiO₂, waar mogelijk, worden verminderd.

Als (op welk moment dan ook) de NO₂-concentratie hoger dan 1 ppm wordt, moet de dosis stikstofmonoxide onmiddellijk worden verlaagd.

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 NO₂. 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 NO₂ worden bereikt.

Het risico op bloedings- en hemostasestoornissen

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, wordt het aanbevolen de bloedingstijd bij deze patiënten te controleren.

De risico's tijdens gebruik van NO in combinatie met andere op cGMP of cAMP inwerkende vasodilatoren

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van geïnhaleerd stikstofmonoxide in combinatie met andere op cGMP of cAMP inwerkende vasodilatoren.

Gecombineerd gebruik met andere vasodilatoren (bijv. sildenafil) is niet uitgebreid bestudeerd. Beschikbare gegevens duiden op additieve effecten op de centrale circulatie, de pulmonale arteriële druk en de rechterventrikelfunctie.

Aanvullende informatie betreffende NOXAP 200 ppm mol/mol (stikstofmonoxide) en NOXAP 800 ppm mol/mol (stikstofmonoxide) is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

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

Contactinformatie vergunninghouder:



Air Products Nederland B.V.
Boyneweg 10
3197 LK Botlek Rotterdam
Tel : +31 (10) 296 13 26
E-mail: ninfo@airproducts.com