

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VasoKINOX 450 ppm mol/mol, medicinaal gas, samengeperst

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Stikstofoxide.....450 ppm mol/mol

Stikstofoxide (NO) 0,450 ml in
Stikstof (N₂) 999,55 ml

Een 5-liter cilinder gevuld tot 200 bar levert 0,94 m³ gas met een druk van 1 bar bij 15°C.

Een 11-liter cilinder gevuld tot 200 bar levert 2,1 m³ gas met een druk van 1 bar bij 15°C.

Een 20-liter cilinder gevuld tot 200 bar levert 3,8 m³ gas met een druk van 1 bar bij 15°C.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, samengeperst. Kleurloos en reukloos gas.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VasoKINOX is geïndiceerd, in combinatie met beademingsondersteuning en andere geschikte werkzame stoffen, voor de behandeling van:

- pasgeborenen \geq 34 weken zwangerschap met hypoxisch respiratoir falen in verband met klinisch of echocardiografisch bewijs van pulmonale hypertensie, ter verbetering van de oxygenatie (zuurstofvoorziening) en beperking van de noodzaak van extra corporele membraan oxygenatie.
- perioperatieve pulmonale hypertensie bij volwassenen en pasgeborenen, baby's en peuters, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0-17 jaar in combinatie met hartchirurgie, om de pulmonale arteriële druk selectief te verlagen en de rechtsventriculaire functie en oxygenatie te verbeteren door het verhogen van de pulmonale flow.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

De dosering wordt bepaald door de klinische toestand van de patiënt (ernst van pulmonale hypertensie) en de leeftijd van de patiënt.

Het principe van de laagst effectieve dosis dient regel te zijn om toxische effecten door de toediening van stikstofoxide te beperken. De behandeling met VasoKINOX dient niet abrupt gestopt te worden om het risico op rebound te vermijden.

a) *Persistente Pulmonale Hypertensie bij de Neonaat (pphn)*

Het voorschrijven van stikstofoxide dient plaats te vinden onder supervisie van een arts die gespecialiseerd is in neonatale intensive care.

Alleen die neonatale afdelingen die voldoende zijn getraind in het gebruik van een systeem voor levering van stikstofoxide, mogen stikstofoxide toedienen.

VasoKINOX dient uitsluitend te worden toegediend volgens voorschrift van de neonatologisch specialist.

Geïnhaleerde stikstofoxide dient alleen te worden toegepast nadat de beademing is geoptimaliseerd volgens de meest accurate klinische praktijken. Hiertoe behoort het optimaliseren van tidal volume/drukwaarden en

de longrekrutering (surfactans, hogefrequentie oscillatorische ventilatie en positieve eindexpiratoire druk) naar behoefte van de patiënt.

De maximaal aanbevolen dosis geïnhaled NO is 20 ppm.

De startdosis is 20 ppm. Zo snel mogelijk en binnen 4-24 uur van therapie dient de dosis te worden verlaagd naar 5 ppm op voorwaarde dat arteriële oxygenatie met deze lagere dosis voldoende is.

Stikstofoxide inhalatietherapie dient met 5 ppm worden voortgezet, totdat er een zodanige verbetering in de oxygenatie van de pasgeborene is opgetreden dat de FiO_2 (fractie van ingeademde zuurstof) < 60% is.

De duur van de therapie is variabel, maar is meestal minder dan vier dagen.

Pogingen tot afbouwen van NO voor inhalatie dienen zodra dit relevant is te worden gestart. Zuigelingen bij wie inhalatie-NO niet na 4 dagen kan worden verlaagd dienen zorgvuldig onderzocht te worden op andere aandoeningen.

b) Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie

Het voorschrijven van stikstofoxide dient plaats te vinden onder supervisie van een arts die gespecialiseerd is in anesthesie en intensive care. Het voorschrijven dient te worden beperkt tot die cardiothoracale afdelingen die afdoende getraind zijn in het gebruik van een stikstoftoedieningssysteem. VasoKINOX dient uitsluitend op voorschrift van een anesthesist of intensivist toegediend te worden.

VasoKINOX dient uitsluitend toegepast te worden nadat conservatieve ondersteuning is geoptimaliseerd, op een moment tijdens de perioperatieve periode ter verlaging van de pulmonale druk. Inhalatie-NO wordt meestal gegeven naast andere standaard behandelregimes in de perioperatieve setting, waaronder inotrope en vasoactieve geneesmiddelen. VasoKINOX dient uitsluitend te worden toegediend onder nauwlettende bewaking van hemodynamiek en oxygenatie.

Het aanbevolen bedrijfsbereik is 2 tot 20 ppm. Maximaal wordt 20 ppm aanbevolen.

Bij volwassenen kan de dosis worden verhoogd naar 40 ppm als de lagere dosis niet voldoende klinische effect gaf. In dit geval dient de toestand van de patiënt met grotere regelmaat te worden gecontroleerd en de blootstelling aan deze hogere dosering dient zo veel mogelijk te worden beperkt.

Bij pasgeborenen, baby's en peuters, kinderen en jongeren in de leeftijd van 0-17 jaar, is de startdosering van geïnhaled stikstofoxide gas 10 ppm. De dosis kan worden verhoogd tot 20 ppm, als bij de lagere dosering niet voldoende klinisch effect wordt bereikt. De laagste effectieve dosering moet worden toegediend en de dosering moet worden afgebouwd tot 5 ppm, als de pulmonale arteriële druk en de systemische arteriële zuurstofsaturatie op niveau blijven bij de lagere dosering.

De duur van de behandeling in deze situatie varieert, afhankelijk van de pathologie, de behandelde populatie en pulmonale bloedsomloop remodelling.

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

Wanneer er na 30 minuten van behandeling geen gunstig fysiologisch effect waarneembaar is moet overwogen worden de behandeling te staken.

De behandeling kan op elk moment tijdens de perioperatieve beloop worden gestart om pulmonale druk te verlagen. In klinische onderzoeken werd de behandeling vaak gestart voordat de hartlongmachine werd afgekoppeld. Inhalatie-NO is peri-operatief gedurende perioden van 7 dagen gegeven, maar de gebruikelijke behandelingsduur is 24-48 uur.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van VasoKINOX bij premature zuigelingen uit een zwangerschap van minder dan 34 weken zijn nog niet vastgesteld; er kan geen advies over dosering worden gegeven.

Er is beperkte hoeveelheid klinische data beschikbaar die de voorgestelde dosering voor de leeftijd van 12 tot 17 jaar ondersteunt.

Afbouwen:

De toediening van VasoKINOX dient niet abrupt gestaakt te worden vanwege het risico op rebound (zie rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.)

Persistente Pulmonale Hypertensie bij de Neonaat (pphn)

Wanneer het besluit is genomen de inhalatie stikstofoxidebehandeling te staken, dient de dosis progressief verlaagd te worden met 1 ppm om de 30 minuten tot een uur, waarbij de oxygenatie continue wordt bewaakt. Indien er geen verandering optreedt in oxygenatie tijdens de toediening van inhalatie NO op 1 ppm, dient de FiO₂ met 10% verhoogd te worden, waarna de toediening van inhalatie-NO gestopt dient te worden. Indien de oxygenatie met meer dan 20% daalt, dient de inhalatie-NO hervat te worden op 5 ppm en wordt een volgende poging tot afbouwen na 12 tot 24 uur overwogen.

Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie

Pogingen om inhalatie-NO af te bouwen dienen te starten zodra de hemodynamiek stabiel is in combinatie met afbouwen van de beademing en inotropische ondersteuning.

Het afbouwen van de behandeling met inhalatie-stikstofoxide dient stapsgewijs te gebeuren en onder nauwgezette observatie van de pulmonale arteriële druk.

De volgende afbouwtechniek kan worden voorgesteld. De dosis dient stapsgewijs verlaagd te worden naar 1 ppm gedurende minstens 30 minuten, onder nauwgezette observatie van systemische en pulmonale arteriële drukken en oxygenatie, waarna de toediening wordt gestaakt.

Minstens elke 12 uur dient een poging tot afbouwen plaats te vinden wanneer de patiënt stabiel is op een lage dosis VasoKINOX.

Te snel afbouwen van inhalatie-stikstofoxide gaat gepaard met het risico van een re-bound stijging van de pulmonale arteriële druk met daaropvolgend hemodynamische instabiliteit.

Indien er na afbouwen een stijging optreedt van de pulmonale arteriële druk, wordt opnieuw stikstofoxide toegediend in de laagst mogelijke dosis. Op een later tijdstip zal opnieuw een poging tot afbouwen worden overwogen.

Wijze van toediening

Voor endotracheopulmonaal gebruik

Stikstofoxide wordt door middel van beademing aan de patiënt toegediend na verdunning met een mengsel van zuurstof en lucht. Rechtstreekse intratracheale toediening moet worden vermeden vanwege het risico op plaatselijke laesies bij contact met het slijmvlies.

Voor aanvang van de behandeling dient te worden geverifieerd of de apparatuur ingesteld is op de concentratie van het gas in de cilinder.

Met het systeem dat gebruikt wordt om VasoKINOX toe te dienen dient inhalatie van een stabiele concentratie stikstofoxide mogelijk te zijn, ongeacht het beademingsapparaat. Bovendien dient de contacttijd tussen stikstofoxide en zuurstof in het inspiratiecircuit zo minimaal te zijn om het risico van een toxische oxidatie bijproduct-productie in het geïnhaleerde gas te beperken (zie rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.)

Bij een "continuous flow" -beademingsapparaat (conventioneel of hoogfrequent oscillatorisch) die voor neonatologie worden geadviseerd, kan VasoKINOX toegediend worden in de continue flow modus op de inspiratietak, en in elk geval zo dicht mogelijk bij de patiënt.

Bij beademingsapparaten in de modus sequentiële niet-continue flow, dient het stikstofoxide-systeem in staat te zijn pieken in de concentratie van het gas te voorkomen. In de inspiratiefase wordt synchrone sequentiële toediening geadviseerd om stikstofoxide concentratiepieken en boluseffect door continue toediening van het gas te voorkomen.

In sommige klinische omstandigheden waarbij mechanische ventilatie wordt onderbroken, is toediening van VasoKINOX door CPAP (Continuous positive airway pressure) beademing mogelijk. De kwantiteit van geïnhaleerde stikstofdioxide heeft als doel hetzelfde effect te bereiken als met mechanische beademing. In geval van vervoer van de patiënt die behandeld wordt met stikstofdioxide naar een ander zorgcentrum, is het raadzaam de continuïteit van de toediening van de inhalatie stikstofdioxide tijdens het vervoer te waarborgen.

Training in toediening

Ziekenhuispersoneel dient een training te krijgen voor het gebruik van VasoKINOX wat betreft het afgiftesysteem en bewaking tijdens de behandeling.

Bewaking van de behandeling

Stikstofdioxide (NO_2) kan zich snel vormen in gasmengsels die stikstofdioxide en zuurstof (O_2) bevatten, wat ontstekingsreacties en luchtweglaesies kan veroorzaken. De concentraties van inhalatie-stikstofdioxide en stikstofdioxide en FiO_2 moeten continu worden gemeten in het inspiratiecircuit vlakbij de patiënt met daarvoor geschikte gecertificeerde apparatuur (medisch apparaat met CE-keurmerk). De concentratie van NO_2 in de geïnhaleerde lucht moet zo laag mogelijk blijven.

Controle op vorming van stikstofdioxide (NO_2):

Direct voor aanvang van elke behandeling dient de juiste procedure gevolgd te worden om NO_2 uit het systeem te verwijderen. De NO_2 concentratie dient zo laag mogelijk gehouden te worden en altijd $< 0,5$ ppm. Als de $\text{NO}_2 > 0,5$ ppm is, dient het systeem nagekeken te worden op defecten, moet de NO_2 analysator opnieuw gekalibreerd worden en de VasoKINOX dosis en/of FiO_2 indien mogelijk verlaagd te worden. Indien er een onverwachte wijziging is in de VasoKINOX concentratie, moet het systeem nagekeken worden op defecten en moet de analysator opnieuw worden gekalibreerd.

Tijdens de behandeling

Voor de veiligheid van de patiënt moeten alarmdrempels worden ingesteld:

stikstofdioxide ± 2 ppm van de voorgeschreven dosering,

NO_2 : 1 ppm .

$\text{FiO}_2 \pm 0,05$

Indien op een bepaald moment de NO_2 concentratie 1 ppm overschrijdt, moet de stikstofdioxidedosis onmiddellijk worden verlaagd.

Voor discontinue-flow volumetrische beademingsapparaten, kan spirometrie een stijging in de VasoKINOX flow detecteren indien er een verschil wordt waargenomen tussen het geïnspireerde en geëxpireerde volume.

De druk in de VasoKINOX cilinder moet worden weergegeven voor een snelle vervanging van een lege cilinder zodat de behandeling niet abrupt wordt onderbroken. Reservecilinders moeten vlakbij worden bewaard.

Bewaking van de methemoglobinewaarde:

Van neonaten en zuigelingen is bekend dat de activiteit van methemoglobinereductase lager is dan bij volwassenen. De methemoglobinewaarde moet binnen 1 uur na aanvang van de VasoKINOX-behandeling worden gemeten, met behulp van een analysator die op betrouwbare wijze onderscheid kan maken tussen foetaal hemoglobine en methemoglobine. Als de waarde $>2,5\%$ is, moet de dosis VasoKINOX verminderd worden en kan toediening van reductiemiddelen zoals methyleenblauw overwogen worden. Hoewel het ongebruikelijk zou zijn als de methemoglobinewaarde significant stijgt nadat de eerste waarde laag was, is het zinvol om de methemoglobinemetingen om de een of twee dagen te herhalen.

Bij volwassenen die hartchirurgie ondergaan, dient de methemoglobinewaarde binnen een uur na aanvang van de VasoKINOX therapie gemeten te worden. Indien de fractie van methemoglobine naar een niveau stijgt

dat een voldoende zuurstofafgifte potentieel in gevaar brengt, moet de VasoKINOX dosis verlaagd worden en de toediening van reducerende geneesmiddelen zoals methyleenblauw overwogen worden.

Blootstellingslimiet voor medisch personeel

Amerikaanse (NIOSH) en Europese referentie bureaus voor beroepsveiligheid en gezondheid adviseren de volgende blootstellingslimieten:

- NO: 25 ppm gedurende 8 uur (30 mg/m^3)
- NO₂: 2 ppm (4 mg/m^3)

Om de bovenstaande aanbevelingen na te leven dient een analyse van stikstofdioxide en stikstofdioxide in de atmosfeer te worden geïmplementeerd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor stikstofdioxide
- Pasgeborenen die afhankelijk zijn van een rechts-links shunt of met een 'maligne' links-rechts arterieel kanaal.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Afbouwen

De behandeling met VasoKINOX dient niet abrupt gestopt te worden om het risico te vermijden van verhoogde pulmonale arteriële druk (PAP) en/of inductie van rebound hypoxemie (reductie van PaO₂). Achteruitgang van oxygenatie en stijging van PAP kan eveneens optreden bij patiënten die niet reageren op VasoKINOX.

Afbouwen van inhalatie stikstofdioxide dient progressief te zijn en voorzichtig te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2: Dosering en wijze van toediening). Wanneer patiënten die behandeld worden met inhalatie-stikstofdioxide overgebracht moeten worden naar een ander zorgcentrum, dient continue toediening van inhalatie stikstofdioxide tijdens het vervoer te worden gewaarborgd.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Inhalatie-stikstofdioxide dient ook voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een gecompromitteerde linkerventriculaire functie en een bij aanvang verhoogde pulmonale capillaire wedge druk (PCWP) omdat zij een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van hartfalen (bijv. pulmonaal oedeem).

Behandeling met stikstofdioxide kan cardiale insufficiëntie verergeren in een situatie met links-rechts shunting. Dit gebeurt als gevolg van door inhalatie-stikstofdioxide opgewekte, ongewenste pulmonale vasodilatatie, waardoor een verdere toename van reeds bestaande pulmonale hyperperfusie optreedt wat forward of backward failure kan veroorzaken. Daarom wordt geadviseerd vóór toediening van stikstofdioxide een pulmonale arteriële katheterisatie of echocardiografisch onderzoek naar de centrale hemodynamiek te verrichten.

Inhalatie-stikstofdioxide dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een complexe hartafwijking, waarbij hoge druk in de arteria pulmonalis belangrijk is om de circulatie in stand te houden.

In klinische trials werd geen werkzaamheid aangetoond van het gebruik van stikstofdioxide inhalatiegas bij patiënten met congenitale hernia diafragmatica.

Onvoldoende respons bij toediening in geval van refractaire hypoxemie.

Bij neonaten die behandeld worden voor refractaire hypoxemie, dienen alternatieve behandelingen op basis van de plaatselijke situatie te worden overwogen indien men van oordeel is dat de klinische respons 4-6 uur na aanvang van de inhalatie-stikstofdioxide onvoldoende is.

Methemoglobine productie:

Na inhalatie bestaan de eindbestanddelen van stikstofoxide in de systemische bloedsomloop voornamelijk uit methemoglobine en nitraat. De methemoglobineconcentratie in het bloed dient bij alle patiënten te worden bewaakt.

Hoewel een significante stijging van methemoglobine niet vaak voorkomt indien het aanvangsniveau laag is, dient dit getest te worden voor behandeling, en vervolgens regelmatig tijdens de toediening. Indien het methemoglobinegehalte de 2,5% overschrijdt, dient de dosis stikstofoxide te worden verlaagd. Indien de concentratie hoger is dan 5%, dient de toediening te worden gestopt. De toediening van een reducerend middel zoals methyleenblauw kan worden overwogen.

Vorming van NO₂:

In gasmengsels van stikstofoxide en O₂ wordt snel NO₂ gevormd. Stikstofoxide kan op deze wijze ontstekingen en beschadigingen van de luchtwegen veroorzaken. De dosis stikstofoxide dient verlaagd te worden als de concentratie stikstofdioxide de limiet zoals beschreven in rubriek 4.2 overschrijdt.

Hemostase bewaking:

Regelmatige controle van hemostase en bepaling van de bloedingstijd wordt aanbevolen wanneer VasoKINOX langer dan 24 uur wordt toegediend aan patiënten die functionele of kwantitatieve trombocytenafwijkingen hebben, een lage stollingsfactor hebben of die anticoagulantia krijgen. Onderzoek op dieren heeft aangetoond dat stikstofoxide waarschijnlijk interfereert met hemostase en een verlenging van de bloedingstijd induceert. De beschikbare gegevens voor volwassen mensen zijn tegenstrijdig waardoor formele conclusies niet kunnen worden getrokken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactie-onderzoeken uitgevoerd.

In de aanwezigheid van zuurstof, wordt stikstofoxide snel geoxideerd tot derivaten die toxisch zijn voor het bronchusepitheel en de alveolair-capillaire membraan. Stikstofdioxide (NO₂) is de voornaamste stof die ontstaat. De oxidatiesnelheid is proportioneel met de initiële concentraties van stikstofoxide en zuurstof in de geïnhalerde lucht, en met de duur van contact tussen NO en O₂. De concentratie blijft onder de 0,5 ppm wanneer de inhalatie-stikstofoxide toegediend wordt in doses lager dan 20 ppm en indien de maatregelen ter reductie van de contacttijd tussen zuurstof en stikstofoxide correct worden toegepast. Als de NO₂ concentratie 1 ppm overschrijdt tijdens de behandeling, dient de stikstofoxidedosis en/of FiO₂ te worden verlaagd. Zie rubriek 4.2 voor aanbevelingen voor NO₂ bewaking.

Het is mogelijk dat stikstofoxide donorbestanddelen zoals natrium nitroprusside en nitroglycerine het risico versterken op ontwikkeling van methemoglobinemie.

Stikstofoxide is veilig toegediend met dopamine, dobutamine, steroïden, surfactant en hoogfrequente ventilatie.

Experimentele resultaten wijzen op een mogelijke chemische reactie van stikstofoxide en stikstofdioxide met de surfactanten en/of de surfactanten eiwitten, zonder vastgestelde klinische gevolgen.

Het risico op methemoglobineproductie stijgt door de gelijktijdige toediening van stikstofoxide met methemoglobine-genererende geneesmiddelen (bijv.: alkylnitraten en sulfonamides, prilocaïne).

Stoffen die waarschijnlijk leiden tot een stijging van methemoglobinegehalten moeten daarom tijdens de behandeling met inhalatie-stikstofoxide behoedzaam worden gebruikt.

Beschikbare data wijzen op additieve effecten van inhalatie stikstofoxide en andere vasodilatoren die werken via de cGMP of CAMP systemen (fosfodiësterase remmers, prostacycline (PGI₂) ...), op de pulmonale vasodilator effecten en rechterventriculaire functie.

Daarom dient de toediening van inhalatie-stikstofoxide in combinatie met deze geneesmiddelen voorzichtig plaats te vinden.

Een mogelijke synergie tussen plaatjes anti-aggregatie effecten van stikstofoxide en prostacycline en zijn analogen werd gesuggereerd, maar dit is niet klinisch aangetoond of gedetecteerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van stikstofoxide bij zwangere vrouwen.

Dierstudies zijn onvoldoende met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

VasoKINOX wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding:

Het is onbekend of stikstofoxide/metabolieten uitgescheiden worden in de menselijke moedermelk.

De uitscheiding van VasoKINOX in melk is niet onderzocht bij dieren.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet een afweging worden gemaakt om de borstvoeding te stoppen of te stoppen met VasoKINOX therapie, waarbij rekening moet worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken verricht.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Abrupt stoppen van de toediening van inhalatie-stikstofoxide kan een rebound reactie veroorzaken. Rebound reactie is de meest voorkomende bijwerking bij het klinische gebruik van VasoKINOX. De rebound kan zowel in een vroeg als laat stadium van de therapie worden gezien.

Tabel van bijwerkingen

Gepubliceerde bijwerkingen worden opgesomd volgens de MedDRA frequentieconventie (zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zeldzaam ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet worden geschat uit de beschikbare data).

Systeem/orgaan- klassen	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden	Onbekend
Bloed-en lymfestelsel- aandoeningen	Trombo- cytopenie ^a	-	Methemo- globinemie ^a	-	-	-
Zenuwstelsel- aandoeningen	-	-	-	-	-	Hoofdpijn ^c Duizeligheid ^c
Hartaandoeningen	-	-	-	-	-	Bradycardie ^b (na abrupt stoppen van de therapie)
Bloedvat- aandoeningen	-	Hypotensie ^{a,b,d}	-	-	-	-
Ademhalings-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	-	Atelectase ^a	-	-	-	Hypoxie ^{b,d} Dyspneu ^c Onaan-genaam gevoel op de borst ^c

						Droge keel ^c
--	--	--	--	--	--	-------------------------

a: Vastgesteld tijdens klinisch onderzoek

b: Vastgesteld tijdens postmarketing ervaring

c: Vastgesteld tijdens postmarketing ervaring, ervaren door zorgpersoneel na accidentele blootstelling

d: Post Marketing Safety Surveillance (PMSS) data, effecten in verband met acute onttrekking van het geneesmiddel en/of falen van afgiftesysteem. Snelle reboundreacties zoals intensievere pulmonale vasoconstrictie en hypoxie na plotselinge onttrekking van inhalatie stikstofoxide is beschreven, waardoor cardiovasculaire collaps werd bespoedigd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Inhalatie-stikstofoxide kan een stijging 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 alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Een overdosis VasoKINOX veroorzaakt een stijging van methemoglobine en NO₂ gehalten. Een hoge concentratie NO₂ kan acute pulmonale laesies veroorzaken en er zijn gevallen van pulmonaal oedeem gemeld na toediening van hoge concentraties van inhalatie-stikstofoxide.

Actieplan in het geval van accidentele overdosis van de patiënt:

- symptomatische behandeling van respiratoire stoornissen,
- in geval van persisterend methemoglobinemie ondanks de reductie of onderbreking van de behandeling, dient een intraveneuze injectie vitamine C of methyleenblauw worden toegediend, of kan een bloedtransfusie worden overwogen, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt.

Actieplan in geval van massale inhalatie door accidentele lekken:

- medische observatie gedurende ten minste 24 uur
- in geval van respiratoire stoornissen dient symptomatische behandeling worden gegeven

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere producten voor beademingssystemen

ATC Code: R07AX01.

Werkingsmechanisme

Stikstofoxide wordt endogeen geproduceerd door vele cellen binnen het organisme, waaronder die in het vasculaire endotheel.

Het induceert de relaxatie van glad vaatspierweefsel waardoor vasodilatatie optreedt door zich te verbinden met het haeme-deel van guanylaatcyclase in het cytosol. Dit activeert de guanylaat-cyclase en verhoogt de

intracellulaire concentraties van cyclische guanosine 3',5'-monofosfaat (GMPc). Een stijging van GMPc in trombocyten kan verantwoordelijk zijn voor remming van de plaatjesaggregatie.

Farmacodynamische effecten

Inhalatie-stikstofdioxide oefent een selectieve werking uit op de pulmonaal-arteriële circulatie vanwege zijn zeer korte levensduur. Het hemoglobine dat circuleert in de nabijheid van het diffusiepunt door het alveolocapillaire membraan is verantwoordelijk voor de deactivering.

VasoKINOX induceert een reductie in de pulmonale vasculaire weerstand en is alleen effectief in aanwezigheid van bestaande vasoconstrictie in het geventileerde deel van de long. Het verbetert de arteriële oxygenatie door herdistributie van de pulmonale bloedflow uit de ongeventileerde gebieden van de long met een lage ventilatie/perfusie verhouding (V/Q) naar de geventileerde gebieden, waardoor het shunt effect wordt verkleind. Het effect van stikstofdioxide is afhankelijk van de alveolaire rekrutering.

Werkzaamheid en veiligheid

De toediening van inhalatie-NO aan premature baby's met een zwangerschapsduur van minder dan 34 weken met hypoxisch respiratoir falen toonde geen gunstig effect. Dit kan het gevolg zijn van de complicaties in verband met de prematuriteit.

Het voordeel van de toediening van inhalatie-NO bij pasgeborenen \geq 34 weken zwangerschap met hypoxisch respiratoir falen is vastgesteld middels gecontroleerde gerandomiseerde klinische trials.

De werkzaamheid van inhalatie-stikstofdioxide is onderzocht in pasgeborenen met hypoxisch respiratoir falen met verschillende etiologie. In het geval van pasgeborenen met persisterende pulmonale hypertensie verbetert de inhalatie van NO de oxygenatie en vermindert de behoefte aan oxygenatie via extra corporele membraan.

Een meta-analyse op basis van 14 gerandomiseerde trials werd uitgevoerd bij à terme en bijna à terme zuigelingen met hypoxemisch respiratoir falen.

Er is een significant effect in de reductie van behoefte aan extra corporele membraan oxygenatie (ECMO) (relatief risico 0,63%, 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) 0,54, 075) (n=810).

Oxygenatie parameters werden gemeld van zes studies in de meta-analyse. Na 30 tot 60 minuten behandeling is de Oxygenatie Index significant lager in de iNO groep (gewogen gemiddeld verschil -9,59, 95% CI -12,50, - 6,68) (n=698). PaO₂ 30 tot 60 minuten na behandeling is significant hoger in de iNO groep (gewogen gemiddeld verschil 45,5 mmHg, 95% CI 34,7, 56,3) (n=699). Oxygenatie verbetert in ongeveer 50% van de baby's die iNO krijgen (n=698).

Pulmonale hypertensie en verhoogde pulmonale vasculaire weerstand worden frequent gezien bij patiënten die cardiale chirurgie ondergaan, het meest na het afbouwen van hartlongmachine. Dit is het gevolg van pulmonale vasoconstrictie die waarschijnlijk veroorzaakt wordt door verscheidene bijwerkingen zoals een inflammatoire respons op de chirurgie. Verhoogde pulmonale vasculaire weerstand kan leiden tot rechterventriculair falen. Het is vastgesteld dat inhalatie-stikstofdioxide de pulmonale vasculaire weerstand verlaagt en de verhoogde pulmonale arteriële druk verlaagt, wat kan leiden tot een verhoging van de rechterventriculaire ejection fractie. Deze effecten leiden tot hemodynamische stabilisatie en verbeterde oxygenatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Inhalatie-stikstofdioxide wordt gediffundeerd via een systemische route. Het grootste deel passeert het alveolocapillaire membraan en bindt zich aan hemoglobine waardoor een zuurstofsaturatie tussen 60% en 100% wordt bereikt. Op dit niveau van zuurstofsaturatie hecht het stikstofdioxide zich hoofdzakelijk aan het oxyhemoglobine, wat transformeert in methemoglobine en nitraten. Wanneer de zuurstofsaturatie laag is,

hecht het stikstofoxide aan deoxyhemoglobine en vormt een tussenliggende stof, nitrosylhemoglobine, wat vervolgens uiteenvalt in stikstofoxides en methemoglobine in aanwezigheid van zuurstof. Stikstofoxide reageert met zuurstof en water en vormt stikstofdioxide en nitraten, die reageren met oxyhemoglobine en methemoglobine en nitraten produceren. De belangrijkste metabolieten van stikstofoxide die aldus in de systemische circulatie worden gevonden zijn methemoglobines en nitraten.

Nitraten worden hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden terwijl methemoglobine in verscheidene uren wordt gemetaboliseerd in hemoglobine door endogene reductases. De nitraten die in de urine worden uitgescheiden vertegenwoordigen meer dan 70% van de inhalatie-stikstofoxide dosering.

Bij pasgeborenen met ademhalingsproblemen is de methemoglobinedispositie onderzocht als functie van de tijd en de blootgestelde stikstofmonoxideconcentratie. Het methemoglobinegehalte nam gedurende de eerste 8 uren van blootstelling aan stikstofoxide toe. Het gemiddeld methemoglobinegehalte bleef onder 1% bij de placebogroep, de 5 ppm en de 20 ppm NO-groepen. Een gemiddeld methemoglobinegehalte van ongeveer 5% werd bereikt bij de 80 ppm NO-groep. Alleen patiënten in de 80 ppm NO-groep bereikten een Methemoglobinegehalte > 7 %, deze patiënten vormden 35% van de 80 ppm NO-groep. De gemiddelde tijd om de piekwaarde van methemoglobine te bereiken was 10 ± 9 (SD) uur (mediaan, 8 uur) bij deze 13 patiënten; maar één patiënt overschreed deze 7% niet tot 40 uur .

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De belangrijkste toxische effecten in niet-klinische veiligheidsstudies zijn gerelateerd aan de functionele tekenen van pulmonale toxiciteit geassocieerd met methemoglobinemie; waarvan het laatstgenoemde een biomarker voor de NO-toxiciteit is. Door afwezigheid van formele farmacokinetische correlatiestudies, is het niet mogelijk om veiligheidsgrenzen te bepalen aan de hand van vergelijkingen tussen diersoorten.

Bij pasgeboren/jonge ratten die gedurende 2 tot 29 dagen waren behandeld met 100 ppm stikstofoxide is er geen toxiciteit van stikstofoxide aangetoond met betrekking tot de postnatale ontwikkeling, waaronder reproductiecapaciteit. Er zijn geen verdere studies uitgevoerd met betrekking tot reproductietoxiciteit. Een serie genotoxiciteitstesten toonden aan dat er een potentieel mutageen risico is van stikstofoxide in enkele *in vitro* testsystemen, deze is waarschijnlijk veroorzaakt door peroxy-nitrieten en reactieve zuurstofverbindingen als gevolg van de oxidatie van NO.

Er is geen clastogeen effect *in vivo* waargenomen.

Er zijn geen carcinogeniciteitsstudies verricht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Stikstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Alle apparatuur, inclusief koppelingen, slangen en circuits die gebruikt worden in de afgifte van stikstofoxide dienen vervaardigd te zijn uit materialen die compatibel met gas zijn. Van metalen constructiematerialen is alleen roestvrijstaal aanbevolen. Geteste polymeren die gebruikt kunnen worden voor stikstofoxidetoediening zijn onder andere polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP).

Stikstofoxide (NO) wordt snel omgezet in NO₂ in aanwezigheid van zuurstof, zie rubriek 4.5.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De constructie van een stikstofdioxide toedieningscircuit bestaande uit een centrale installatie met centraal opgeslagen cilinders en vaste leidingen en koppelingen aan het bed van de patiënt is verboden. Dit geneesmiddel vereist geen speciale temperatuursvereisten voor opslag.

Opslag in de apotheekafdeling

Cilinders moeten worden opgeslagen in een schone, goed-geventileerde, afgesloten ruimte die bestemd is voor gassen voor medisch gebruik. Er wordt een specifiek gebied in deze ruimte gereserveerd voor het opslaan van VasoKINOX cilinders. Deze dienen te worden beschermd tegen breuk en defecten. Ze moeten tevens weg worden gehouden van oxiderende en/of ontplofbare materialen en vochtigheid.

Opslag in de gebruikersafdeling

De cilinder moet worden geïnstalleerd in een daartoe uitgerust gebied met de juiste materialen om een verticale positie te behouden. De cilinder moet beschermd worden tegen breuk en defecten en uit de buurt gehouden te worden van hittebronnen of ontstekingen, oxiderende en/of ontplofbare materialen en vocht.

Vervoer van de cilinder

Cilinders moeten vervoerd worden met behulp van de juiste materialen (roltafel met kettingen, hekken of ringen) om breuk en vallen te voorkomen.. Tijdens vervoer in het ziekenhuis of tussen ziekenhuizen van patiënten die stikstofdioxidebehandeling krijgen, dienen de cilinders stevig te worden bevestigd in een verticale positie en om vallen te voorkomen. Speciale aandacht moet worden geschonken aan het vastzetten van de drukreducerder/regulator om het risico van breken te voorkomen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De cilinders zijn gevuld onder een druk van 200 bar en hebben een capaciteit van 5l, 1 l en 20l. Aluminiumlegering cilinders hebben een wit geschilderde fles en een turquoise hals. Zij zijn uitgerust met een roestvrijstalen residuaaldrukklep met een specifieke outlet koppeling.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Om incidenten te voorkomen dienen te volgende aanwijzingen strikt te worden opgevolgd;

- Controleer dat de apparatuur werkt voor ingebruikname
- Zet cilinders stevig vast met kettingen of haken in het rek om vallen te voorkomen
- Een ventiel nooit plotseling openen: open het tegen de klok in draaiend, langzaam en volledig, en draai dan het ventiel een kwartdraai met de klok mee
- Werk niet met een cilinder waarvan het ventiel niet beschermd is door middel van een dop en een huls
- Gebruik een specifieke ISO 5145 (2004) koppeling: n°29 specifiek NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- Men moet een drukregelaar gebruiken die een druk toelaat van ten minste gelijk aan 1,5 de maximale werkdruk (200 bar) van de gascilinder
- Purgeer bij elk nieuw gebruik de drukreducerder/flowmeter met het stikstofdioxide/stikstof mengsel
- Probeer een defect ventiel niet te repareren
- Draai de druk-reducerder/flowmeter niet vast met een tang, omdat het zegel kan worden beschadigd en het toedieningsapparaat beschadigd kan raken

- Evacueer uitgedemd gas naar buiten (geen ruimtes waar accumulatie kan optreden). Voor gebruik dient nagegaan te worden dat de ruimte het juiste ventilatiesysteem heeft voor het evacueren van gassen in geval van een ongeval of accidentele lekken
- Omdat stikstofdioxide kleurloos en reukloos is, wordt een detectiesysteem aanbevolen voor alle ruimtes waar het wordt gebruikt of opgeslagen
- Personeel blootstellingslimieten (zie rubriek 4.2: Dosering en toedieningswegen)

De installatie van een stikstofdioxideleidingsysteem met toevoerbatterij van gascilinders, een vast netwerk en eindpunten is verboden.

Instructie voor afvoer cilinder:

Gooi de cilinder als deze leeg is niet weg. Lege cilinders worden door de leverancier opgehaald.

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

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL
75 Quai d'Orsay
75007 Parijs
Frankrijk

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

RVG 117643

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 december 2015.

Datum van laatste verlenging: 16 maart 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.4 en 9: 27 juli 2018