Fachinformation

FC 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Neophyr 450 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

FD 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Stickstoffmonoxid 450 ppm (n/n).

Stickstoffmonoxid (NO) 0,450 ml in
Stickstoff (N_2) 999,55 ml.

Ein 10-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar ergibt 1500 l Gas bei einem Druck von 1 bar und 15° C.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

FE 3. Darreichungsform

Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

Farb- und geruchsloses Gas.

FG 4. Klinische Angaben

FH 4.1 Anwendungsgebiete

Neophyr ist in Verbindung mit künstlicher Beatmung und anderen geeigneten Wirkstoffen angezeigt:

- für die Behandlung von Neugeborenen mit einem Gestationsalter von ≥ 34 Wochen und hypoxisch respiratorischer Insuffizienz, belegt durch klinischen oder echokardiographischen Nachweis für eine pulmonale Hypertonie. Es dient der Verbesserung der Oxygenierung und der Reduzierung der Notwendigkeit extrakorporaler Membranoxygenierung.

- als Teil der Behandlung einer perioperativen pulmonalen Hypertonie bei Erwachsenen und bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren in Verbindung mit einer Herzoperation, um selektiv den pulmonal-arteriellen Druck zu senken sowie die rechtsventrikuläre Funktion und Oxygenierung zu verbessern.

FN 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN)
Die Verordnung von Stickstoffmonoxid muss von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der intensivmedizinischen Betreuung von Neugeborenen verfügt.
Die Verordnung sollte auf solche Neugeborenenstationen beschränkt werden, die in der Anwendung eines Stickstoffmonoxidabgabesystems angemessen geschult wurden. Neophyr darf nur nach Verordnung eines Neonatologen abgegeben werden.

Neophyr sollte bei Säuglingen angewendet werden, die erwartungsgemäß > 24 Stunden künstlich beatmet werden müssen. Neophyr darf erst nach Optimierung der künstlichen Beatmung verabreicht werden. Dazu gehört auch die Optimierung des Atemzugvolumens/der Drücke und des Lungen-„recruitment“ (Surfactant, Hochfrequenzbeatmung und positiver endexspiratorischer Druck).

Pulmonale Hypertonie in Zusammenhang mit einer Herzoperation
Die Verordnung von Stickstoffmonoxid muss unter Aufsicht eines in der Herz-Thorax-Anästhesie und in der Intensivmedizin erfahrenen Arztes erfolgen. Eine Verordnung sollte nur in kardiologischen Abteilungen erfolgen, die angemessen in der Anwendung des Abgabesystems für Stickstoffmonoxid geschult sind. Neophyr darf nur gemäß der Verordnung eines Anästhesisten oder Intensivmediziners verabreicht werden.

Dosierung

Die Dosierung wird je nach medizinischem Zustand des Patienten bestimmt.
Es besteht das Risiko, dass sich NO_2 bildet, weswegen eine kontinuierliche Überwachung der NO_2-Konzentration erfolgen muss.

Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN)
Neugeborene ≥ 34 Wochen Gestationsalter: Die empfohlene Höchstdosis für Neophyr beträgt 20 ppm, und diese Dosis sollte nicht überschritten werden. Möglichst bald, aber auf jeden Fall innerhalb von 4 bis 24 Therapiestunden muss die Dosis schrittweise auf 5 ppm oder weniger verringert und an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden, vorausgesetzt, die klinischen Parameter (Oxygenierung, Pulmonalarteriendruck) bleiben innerhalb des angestrebten Bereichs. Die Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid muss mit einer Dosis von 5 ppm fortgesetzt werden, bis eine Verbesserung in der Oxygenierung des Neugeborenen eintritt, wie z. B. eine Verringerung der Fraktion des eingeatmeten Sauerstoffs unter 60 % (FiO_2 < 0,60).

Die Behandlung kann bis zu 96 Stunden aufrechterhalten werden oder bis die zugrunde liegende Sauerstoffuntersättigung beendet ist und das Neugeborene für die schrittweise Entwöhnung von der Neophyr-Therapie bereit ist. Die Dauer der Therapie sollte so kurz wie möglich sein. Die Dauer der Therapie variiert, üblicherweise liegt sie aber unter 4 Tagen. Bei ausbleibendem Ansprechen auf Stickstoffmonoxid-Inhalationsgas siehe Abschnitt 4.4.

Entwöhnung
Wenn die Unterstützung durch das Beatmungsgerät erheblich vermindert wurde, spätestens aber nach 96 Therapiestunden, sollte versucht werden, das Neugeborene von Neophyr zu entwöhnen. Nach der Entscheidung zum Abbruch der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid wird die Dosis für 30 Minuten bis 1 Stunde auf 1 ppm reduziert. Wenn sich während der Verabreichung von Neophyr

mit einer Dosis von 1 ppm keine Veränderung in der Oxygenierung ergibt, wird die FiO_2 um 10 % erhöht, die Zugabe von Neophyr abgebrochen und das Neugeborene sorgfältig auf Anzeichen von Hypoxämie überwacht. Sinkt die Oxygenierung um > 20 %, wird die Therapie mit Neophyr mit einer Dosis von 5 ppm wieder aufgenommen, und ein erneuter Abbruch der Neophyr-Therapie sollte nach 12 bis 24 Stunden versucht werden. Säuglinge, die nach 4 Tagen noch nicht von Neophyr entwöhnt werden können, sollten einer sorgfältigen Diagnostik auf andere Krankheiten unterzogen werden.

Pulmonale Hypertonie in Zusammenhang mit einer Herzoperation
Neophyr darf erst nach Optimierung der konservativen Beatmung verabreicht werden. Neophyr ist unter engmaschiger Überwachung der Hämodynamik und Oxygenierung anzuwenden.

Neugeborene, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche im Alter von 0–17 Jahren
Die Anfangsdosis von inhaliertem Stickstoffmonoxid beträgt 10 ppm (*parts per million*) Inhalationsgas. Die Dosis kann auf 20 ppm erhöht werden, wenn mit der geringeren Dosis keine ausreichende klinische Wirkung erzielt wird. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Dosis auf 5 ppm verringert werden, vorausgesetzt, dass der Pulmonalarteriendruck (PAP) und die systemische arterielle Oxygenierung bei dieser niedrigen Dosis adäquat bleiben.

Klinische Daten, die die empfohlene Dosierung im Altersbereich von 12 bis 17 Jahren belegen, sind begrenzt.

Erwachsene
Die Anfangsdosis von inhaliertem Stickstoffmonoxid beträgt 20 ppm (*parts per million*) Inhalationsgas. Die Dosis kann auf 40 ppm erhöht werden, wenn mit der geringeren Dosis keine ausreichende klinische Wirkung erzielt wird. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Dosis auf 5 ppm verringert werden, vorausgesetzt, dass der Pulmonalarteriendruck und die systemische arterielle Oxygenierung bei dieser niedrigen Dosis adäquat bleiben.

Die Wirkungen von inhaliertem Stickstoffmonoxid setzen schnell ein; nach 5–20 Minuten ist eine Verminderung des Pulmonalarteriendrucks und eine verbesserte Oxygenierung zu beobachten. Im Falle eines unzureichenden Ansprechens kann die Dosis nach frühestens 10 Minuten erhöht werden.

Falls sich nach einem 30-minütigen Therapieversuch keine positiven physiologischen Wirkungen zeigen, sollte ein Absetzen der Behandlung erwogen werden.

Die Behandlung kann zu jedem Zeitpunkt im perioperativen Verlauf eingeleitet werden, um den pulmonalen Druck zu senken.
In klinischen Studien wurde die Behandlung häufig vor der Trennung von der Herz-Lungen-Maschine begonnen.
Inhaliertes NO wurde im Rahmen der perioperativen Versorgung bis zu 7 Tage lang verabreicht, die übliche Behandlungszeit beträgt aber 24–48 Stunden.

Entwöhnung
Sobald sich die Hämodynamik in Verbindung mit einer Entwöhnung von Beatmungsgerät und inotroper Unterstützung stabilisiert hat, sollte eine Entwöhnung von Neophyr versucht werden. Das Absetzen der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid sollte schrittweise erfolgen. Die Dosis ist für 30 Minuten unter engmaschiger Beobachtung des systemischen und zentralen Drucks auf 1 ppm zu verringern und anschließend abzusetzen.

Wenn der Patient unter einer niedrigeren Neophyr-Dosis stabil ist, sollte mindestens alle 12 Stunden eine Entwöhnung versucht werden.

Eine zu schnelle Entwöhnung von der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid birgt das Risiko einer erneuten Zunahme des Pulmonalarteriendrucks (Rebound-Effekt) mit anschließender Kreislaufinstabilität.

Zusätzliche Informationen über besondere Patientengruppen:
Es liegen keine relevanten Informationen für Dosisanpassungen bei besonderen Patientengruppen vor (wie Nieren-/Leberinsuffizienz oder ältere Patienten). Es wird empfohlen, in diesen Patientengruppen besonders vorsichtig zu sein.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von inhaliertem Stickstoffmonoxid bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 34 Wochen wurde noch nicht erforscht, deswegen kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Wird zur Inhalation eingesetzt.

Die Verabreichungsweise von Neophyr kann das Toxizitätsprofil des Arzneimittels beeinflussen. Die Anweisungen zur Verabreichung müssen befolgt werden. Stickstoffmonoxid wird dem Patienten üblicherweise über ein künstliches Beatmungssystem nach Verdünnung mit einem Sauerstoff-/Luftgemisch unter Verwendung eines gemäß EU-Richtlinien zugelassenen Systems (mit CE-Kennzeichen) für die Abgabe von Stickstoffmonoxid verabreicht. Eine direkte endotracheale Anwendung ohne Verdünnung ist wegen des Risikos einer lokalen Läsion der Schleimhaut beim Kontakt mit dem Gas kontraindiziert.
NO muss im Kreislauf des Beatmungsgeräts korrekt mit anderen Gasen vermischt werden. Es ist ratsam, die Dauer des Kontakts zwischen Stickstoffmonoxid und Sauerstoff im inspiratorischen Teil des Kreislaufs möglichst kurz zu halten, um das Risiko für die Bildung toxischer Oxidationsderivate im inhalierten Gas zu minimieren.

Unabhängig vom benutzten Beatmungsgerät muss das Abgabesystem eine konstante Konzentration von Neophyr-Inhalationsgas bereitstellen.

Um Dosierungsfehler zu vermeiden, muss die Konzentration des inhalierten Neophyr kontinuierlich im inspiratorischen Teil des Beatmungskreislaufs nahe am Patienten und der Spitzes des Endotrachealtubus reguliert werden. An der gleichen Stelle muss auch die Konzentration von Stickstoffdioxid (NO_2) und FiO_2 mithilfe kalibrierter und zugelassener (CE-Kennzeichen) Überwachungsgeräte reguliert werden.
Die Konzentration von NO_2 im inhalierten Gasgemisch muss so niedrig wie möglich sein. Wenn die Konzentration des NO_2 1 ppm übersteigt, müssen die Dosis von Neophyr und/oder FiO_2 reduziert werden, nachdem jegliche Fehlfunktion des Abgabesystems ausgeschlossen wurde.
Um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, müssen für Neophyr (± 2 ppm der verordneten Dosis), NO_2 (maximal 1 ppm) und FiO_2 (± 0,05: Der Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs darf nicht um mehr als 5% schwanken) geeignete Alarme eingestellt werden.
Wenn eine unerwartete Änderung in der Konzentration von Neophyr auftritt, istdie Gebrauchsanweisung des Abgabesystems zu beachten.
Der Druck im Neophyr-Druckbehältnis muss überwacht werden, damit ein frühzeitiger Ersatz des Druckbehältnisses ohne unbeabsichtigte

Therapieunterbrechung oder -änderung möglich ist. Es müssen Ersatzdruckbehältnisse für den Wechsel im geeigneten Moment bereitstehen.

Es muss ein Reserve-Abgabesystem vorhanden sein, entweder als externes Gerät oder mit integrierter Funktion. Die Gebrauchsanweisung für das System ist zu befolgen.
Die Neophyr-Therapie muss auch für die künstliche und manuelle Beatmung, beim Patiententransport und bei einer Wiederbelebung zur Verfügung stehen. Der Arzt muss Zugang zu einem Reserve-Abgabesystem für Stickstoffmonoxid haben.

Überwachung der Stickstoffdioxidbildung

Stickstoffdioxid (NO_2) bildet sich sehr schnell in Gasgemischen, die Stickstoffmonoxid und O_2 enthalten.
Stickstoffmonoxid reagiert mit Sauerstoff und produziert Stickstoffdioxid (NO_2) in unterschiedlichen Mengen, abhängig von den NO- und O_2 -Konzentrationen. NO_2 ist ein toxisches Gas, das eine entzündliche Reaktion in den Atemwegen auslösen kann. Deswegen muss seine Bildung streng überwacht werden.

Unmittelbar vor Beginn der Behandlung muss bei jedem Patienten NO_2 mit einem geeigneten Verfahren aus dem System gespült werden.

Die NO_2-Konzentration muss so niedrig wie möglich gehalten werden (unter 0,5 ppm). Steigt die NO_2-Konzentration über 0,5 ppm, muss das Abgabesystem gemäß Gebrauchsanweisung geprüft werden.

Überwachung der Bildung von Methämoglobin (MetHb)

Nach dem Einatmen sind die terminalen Komponenten des Stickstoffmonoxids, die im systemischen Kreislauf ankommen, vorrangig Methämoglobin und Nitrat. Das Nitrat wird vor allem über das Harnsystem ausgeschieden, und das Methämoglobin wird durch Methämoglobin-Reduktase verringert.

Bei Neugeborenen und Säuglingen ist die MetHb-Reduktase-Aktivität im Vergleich zu Erwachsenen geringer. Deswegen muss die Methämoglobin-Konzentration im Blut überwacht werden. Der Methämoglobinwert muss innerhalb einer Stunde nach Beginn der Neophyr-Therapie mithilfe eines Analysengerätes gemessen werden, das zuverlässig zwischen fötalem Hämoglobin und Methämoglobin unterscheiden kann. Liegt er bei > 2,5 %, muss die Neophyr-Dosis reduziert werden und die Anwendung von reduzierenden Wirkstoffen wie Methylenblau sollte in Betracht gezogen werden. Obwohl der Methämoglobinwert gewöhnlich nicht signifikant ansteigt, wenn die erste Messung niedrig war, sollten die Messungen des Methämoglobinwerts vorsichtshalber alle 12–24 Stunden wiederholt werden.

Bei Erwachsenen, die sich einer Herzoperation unterziehen, muss der Methämoglobinwert innerhalb einer Stunde nach Beginn der Neophyr-Therapie gemessen werden. Steigt der Anteil an Methämoglobin auf einen Wert, der potenziell eine adäquate Sauerstoffzufuhr beeinträchtigt, ist die Neophyr-Dosis zu senken und die Anwendung reduzierender Wirkstoffe wie Methylenblau zu erwägen.

Expositionsgrenzwerte für das Krankenhauspersonal

Die Obergrenzen für die Stickstoffmonoxid- und Stickstoffdioxidexposition des Krankenhauspersonals (mittlere Exposition) sind in der Arbeitsschutzgesetzgebung definiert.
Die Überwachung der NO_2-Konzentration in der Raumluft gemäß nationalen Sicherheitsvorschriften ist obligatorisch.

Schulung in der Verabreichung

Das Krankenhauspersonal ist entsprechend der Gebrauchsanweisung für das Abgabesystem zu schulen.

FI 4.3 Gegenanzeigen

- Neugeborene mit bekannter Abhängigkeit von einem Rechts-Links-Shunt oder einem signifikanten Links-Rechts-Shunt des Blutes.
- Patienten mit angeborenem oder erworbenem Mangel an Methämoglobin-Reduktase (MetHb-Reduktase) oder Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G6PD).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

FK 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen zur Expositionsvermeidung während einer Neophyr-Inhalationstherapie
- Bei Vorbereitung und Einsatz von Neophyr sind Standardverfahren (SOP) anzuwenden.
- Am Beatmungsgerät sollten Auffangsysteme für die ausgeatmete Luft des Patienten installiert sein.
- Bei der Schulung des Personals für den Einsatz von iNO-Therapien sollten auch Luftproben genommen werden.
- Es gibt auch mobile Alarmsysteme, die das Krankenhauspersonal warnen, wenn die Konzentrationen von NO oder NO_2 in der Raumluft die Grenzwerte des Arbeitsschutzes überschreiten.

Vorsichtsmaßnahmen, um das versehentliche Leeren eines Druckgasbehälters zu vermeiden und weitere Maßnahmen
Eine spontane Leckage von Stickstoffmonoxid aus einem Druckbehältnis ist aufgrund umfassender Kontrollen bei der Befüllung unwahrscheinlich. Das Gas kann versehentlich entweichen, wenn das Ventil bei einem Sturz des Behältnisses beschädigt wird und Gas austritt. Zur Vermeidung ist Folgendes zu beachten:
- Das Krankenhauspersonal muss das Druckbehältnis immer in aufrechter Position so befestigen, dass es nicht umfallen oder umgestoßen werden kann.
- Druckbehältnisse sind mit Vorsicht zu behandeln, damit sie nicht umfallen oder stürzen.
- Druckbehältnisse sollten nur mit einem für einen solchen Transport geeigneten Wagen erfolgen.
- Wenn Gas versehentlich austritt, lassen sich NO-Leckagen durch die typisch orange-braune Farbe und einen scharfen, süßlich-metallischen Geruch feststellen. In so einem Fall sollte der Raum evakuiert und ein Außenfenster geöffnet werden.

- In Schränken oder Lagerkammern sollte eine Belüftung installiert sein, die direkt nach draußen führt, um einen Unterdruck im Lagerbereich der Druckbehältnisse aufrechtzuerhalten.
- Es ist sinnvoll, in geschlossenen Lagerbereichen für NO-Druckbehältnisse und in Räumen, wo künstliche Beatmungen durchgeführt werden, NO- und N_2-Alarmsysteme für eine kontinuierliche Überwachung der NO- und N_2-Konzentration in der Raumluft zu installieren. Stickstoff kann sich in der Raumluft anreichern und die Sauerstoffkonzentration herabsetzen.

Überprüfung des Therapieansprechens

Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von > 34 Wochen, die eine hypoxisch respiratorische Insuffizienz mit assoziierter, klinisch oder echokardiografisch nachgewiesener pulmonaler Hypertonie aufweisen, gibt es einen Anteil von Patienten, die nicht auf eine Therapie mit inhaliertem NO (iNO) ansprechen. Abhängig von den definierten klinischen Werten für ein Therapieansprechen variiert der Anteil der Non-Responder zwischen 30 % und 45 %. Herkömmliche Indikatoren für ein Ansprechen sind ein Anstieg des Oxygenierungsindex um 20 % und/oder eine Senkung des Pulmonalarteriendrucks um 20 %. Auch bei Neugeborenen mit einem Mekoniumaspirationssyndrom wurde ein geringeres Ansprechen auf eine Oxygenierung festgestellt.
Außerdem konnte die Wirksamkeit von iNO bei Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie in klinischen Studien nicht nachgewiesen werden.

Wenn 4–6 Stunden nach Beginn der Neophyr-Therapie festgestellt wird, dass der Patient klinisch nicht ausreichend auf die Behandlung anspricht, sollten folgende Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden:
- Wenn der Zustand des Patienten sich weiterhin verschlechtert oder sich keine Verbesserung einstellt und dies anhand vordefinierter Kriterien festgestellt wird, muss der Einsatz eines Notfallsystems wie ECMO in Erwägung gezogen werden (wenn dies angezeigt und möglich ist). Anhaltend hohe Werte im Oxygenierungsindex (> 20) oder des alveolaren-arteriellen Sauerstoffgradienten (Aao_2 > 600) nach 4 Stunden iNO-Therapie sind ein Zeichen dafür, dass dringend mit einer ECMO-Behandlung begonnen werden sollte.
- Wenn ein Patient nicht auf die Verabreichung von Neophyr reagiert, muss die Behandlung eingestellt werden, aber sie darf nicht abrupt unterbrochen werden, da dies zu einer Erhöhung des PAP und/oder einer Verschlechterung der Sauerstoffsättigung im Blut (PaO_2) führen kann. Beide Situationen können bei Neugeborenen auftreten, die keine offensichtliche Reaktion auf die Neophyr-Behandlung zeigen. Die schrittweise Entwöhnung von iNO muss mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: Entwöhnung).
- Wenn ein Patient in ein anderes Krankenhaus verlegt wird, muss die Versorgung des Patienten mit Stickstoffmonoxid während des Transports sichergestellt sein, um eine Verschlechterung des Gesundheitszustands durch eine plötzliche Unterbrechung der Neophyr-Therapie zu vermeiden.

Überwachung der Ventrikelfunktion

Bei einer interventrikulären oder interatrialen Verbindung verursacht die Inhalation von Neophyr eine Verstärkung des Links-Rechts-Shunts aufgrund des vasodilatatorischen Effekts des Stickstoffmonoxids in der Lunge.
Der Anstieg des pulmonalen Blutstroms bei Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung kann zu Herzinsuffizienz und Bildung von Lungenödemen führen. In dieser Situation ist es wichtig, die Herzleistung, den linksatrialen Druck oder den Pulmonalkapillardruck aufmerksam zu überwachen. Es wird daher

empfohlen, vor der Verabreichung von Stickstoffmonoxid eine Katheterisierung der Pulmonalarterie oder eine echokardiographische Untersuchung der zentralen Hämodynamik durchzuführen.
Inhaliertes Stickstoffmonoxid ist bei Patienten mit komplexen Herzfehlern, bei denen ein hoher Druck in der Pulmonalarterie zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs wichtig ist, mit Vorsicht anzuwenden.
Inhaliertes Stickstoffmonoxid ist auch bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und bereits bestehendem erhöhtem pulmonalkapillärem Verschlussdruck (PCWP) mit Vorsicht anzuwenden, da bei diesen Patienten möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz (z. B. Lungenödem) besteht.
Bei der Identifizierung von Herztransplantationskandidaten unter Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie tragen intravenöse Vasodilatatoren und eine inotrope Therapie zu einer besseren ventrikulären Compliance bei und beugen einer weiteren Erhöhung des linksseitigen Fülldrucks vor, was aus dem gesteigerten Pulmonalvenenrückfluss resultiert.

Überwachung der Hämostase

Tierversuche haben gezeigt, dass NO mit der Hämostase interagieren und zu verlängerten Blutungszeiten führen kann. Die an Erwachsenen gewonnen Daten sind widersprüchlich, und in randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien an Neugeborenen ist kein Anstieg signifikanter Blutungskomplikationen beobachtet worden.
Bei Patienten mit quantitativen oder funktionellen Thrombozytenanomalien, einem niedrigen Gerinnungsfaktor oder bei Patienten unter Antikoagulationstherapie wird eine Überwachung der Blutungszeiten während der Anwendung von Neophyr über mehr als 24 Stunden empfohlen.

Abbruch der Therapie
Die Neophyr-Dosis sollte nicht abrupt abgesetzt werden, weil dies zu einem Anstieg des Pulmonalarteriendrucks (PAP) und/oder einer Verschlechterung der Blutoxygenierung (PaO_2) führen kann. Auch bei Neugeborenen, die scheinbar nicht auf Neophyr ansprechen, kann es zu einer Verschlechterung der Oxygenierung und einem Anstieg des PAP kommen. Inhaliertes Stickstoffmonoxid sollte vorsichtig abgesetzt werden. Patienten, die im Verlauf ihrer Behandlung mit inhaliertem Stickstoffmonoxid zu einer weiteren medizinischen Versorgung verlegt werden und die inhaliertes Stickstoffmonoxid benötigen, sind auch während des Transports mit inhaliertem Stickstoffmonoxid zu versorgen. Der Arzt muss am Bett des Patienten Zugriff auf ein zusätzliches Reservesystem zur Abgabe von Stickstoffmonoxid haben.

Bildung von Methämoglobin
Ein großer Anteil des Stickstoffmonoxids für die Inhalation wird systemisch absorbiert. Die in den systemischen Kreislauf eintretenden Endprodukte des Stickstoffmonoxids sind hauptsächlich Methämoglobin und Nitrat. Die Methämoglobinkonzentration im Blut muss überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bildung von NO_2
Da es in Gasgemischen, die Stickstoffmonoxid und O_2 enthalten, schnell zur Bildung von NO_2 kommt, können Entzündungen und Schädigungen der Atemwege ausgelöst werden. Die Stickstoffmonoxid-Dosis muss reduziert werden, wenn die Konzentration von Nitrogendioxid 0,5 ppm übersteigt.

Lungenvenenverschluss-Krankheit

Bei der Anwendung von Stickoxid bei Patienten mit Lungenvenenverschluss-Krankheit wurde über Fälle von lebensbedrohlichen Lungenödemen berichtet. Daher sollte die Möglichkeit einer Venenverschluss-Krankheit sorgfältig geprüft werden, wenn nach der Verabreichung von Stickoxid an Patienten mit pulmonaler Hypertonie Anzeichen eines Lungenödems auftreten. Bestätigt sich diese Vermutung, muss die Behandlung abgebrochen werden.

FM 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die bei der Behandlung von hypoxisch respiratorischer Insuffizienz angewendet werden, kann daher auf der Grundlage der vorliegenden Daten nicht ausgeschlossen werden.

Sauerstoff: Zusammen mit Sauerstoff bildet Stickstoffmonoxid sehr schnell Abbauprodukte, die toxisch für das Bronchienepithel und die alveolokapilläre Membran sind. Die dabei gebildete Hauptkomponente ist NO_2; sie kann Entzündungen und Schädigungen der Atemwege hervorrufen. Tierversuche haben auf eine erhöhte Anfälligkeit für Atemwegsinfektionen nach NO_2-Exposition in geringen Konzentrationen hingewiesen. Während der Behandlung mit Stickstoffmonoxid in einer NO-Dosierung von < 20 ppm muss die Konzentration von NO_2 < 0,5 ppm liegen. Wenn die NO_2-Konzentration zu irgendeinem Zeitpunkt 1 ppm überschreitet, muss die Stickstoffmonoxid-Dosis sofort reduziert werden. Siehe auch Informationen zur Überwachung von NO_2 in Abschnitt 4.2.

NO-Donatoren: Stickstoffmonoxid-Donatoren, einschließlich Nitroprussidnatrium und Nitroglyzerin, können zusammen mit Neophyr das Risiko erhöhen, eine Methämoglobinämie zu entwickeln.

Methämoglobin-Verstärker: Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Methämoglobinämie, wenn Arzneimittel, die die Methämoglobin-Konzentration erhöhen (wie Alkylnitrate, Sulphonamide und Prilocain), zusammen mit Stickstoffmonoxid verabreicht werden. Deswegen müssen Arzneimittel, die die Methämoglobin-Konzentration erhöhen, während einer iNO-Therapie mit Vorsicht eingesetzt werden.

Prilocain kann oral, parenteral oder topisch verabreicht eine Methämoglobinämie verursachen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Neophyr gleichzeitig mit Arzneimitteln, die Prilocain enthalten, verabreicht wird.

Es ist über Synergieeffekte bei der gleichzeitigen Verabreichung von Vasokonstriktion (Almitrin, Phenylephrin), Prostacyclin und Phosphodiesterase-Inhibitoren berichtet worden, ohne dass die Nebenwirkungen verstärkt wurden.

Inhaliertes Stickstoffmonoxid wurde zusammen mit Tolazolin, Dopamin, Dobutamin, Steroiden, Surfactants und Hochfrequenzbeatmung eingesetzt, ohne dass Arzneimittel-Wechselwirkungen beobachtet wurden.

Versuche haben gezeigt, dass Stickstoffmonoxid und auch Stickstoffdioxid ohne nachweisliche klinische Auswirkungen chemisch mit dem Surfactant und seinen Proteinen reagieren können.

Die kombinierte Anwendung mit anderen Vasodilatatoren (z. B. Sildenafil) wurde nicht umfassend untersucht. Die vorliegenden Daten legen additive Wirkungen auf den zentralen Kreislauf, den Pulmonalarteriendruck und die Leistungsfähigkeit des rechten Ventrikels nahe. Bei Anwendung von inhaliertem Stickstoffmonoxid in

Kombination mit anderen Vasodilatatoren, die auf das cGMP- oder cAMP-System wirken, ist Vorsicht geboten.

Zwar sind keine kontrollierten Studien durchgeführt worden, aber in klinischen Studien mit Patienten, denen Stickstoffmonoxid ambulant über längere Zeit verabreicht wurde, sind keine Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln aufgetreten.

FL 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

Schwangerschaft
Die Auswirkungen einer Anwendung von Neophyr bei Schwangeren sind unbekannt. Die Daten aus Tierversuchen sind nicht ausreichend (siehe Abschnitt 5.3).
Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Neophyr sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich, beispielsweise in lebensbedrohlichen Situationen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Neophyr beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Exkretion von Neophyr in die Muttermilch ist nicht in Tierversuchen erforscht worden. Während der Stillzeit sollte die Anwendung von Stickstoffmonoxid vermieden werden.

FQ 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Säuglinge und stationäre Krankenhauspatienten: Nicht zutreffend.

FJ 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Ein plötzlicher Abbruch der Gabe von inhaliertem Stickstoffmonoxid kann Rebound-Reaktionen, eine verschlechterte Sauerstoffversorgung und eine Erhöhung des zentralen Drucks mit anschießendem Rückgang des systemischen Blutdrucks bewirken. Rebound-Reaktionen sind die häufigsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit dem klinischen Einsatz von Neophyr. Rebound-Reaktionen können in den frühen wie in den späteren Stadien der Behandlung beobachtet werden.

In einer klinischen Studie (NINOS) waren sich die Behandlungsgruppen ähnlich im Hinblick auf die Häufigkeit und Schwere von intrakraniellen Blutungen, Blutungen Stufe IV, periventrikulärer Leukomalazie, Hirninfarkt, epileptischen Anfällen, die eine antikonvulsive Therapie nötig machen, pulmonalen oder gastrointestinalen Blutungen.

Tabelle der Nebenwirkungen
Die aufgeführten Nebenwirkungen sind der CINRGI-Studie, der öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Literatur und der Post-Marketing Safety

Surveillance entnommen (die unten stehende Tabelle zeigt Reaktionen, die bei mindestens 5 % der Patienten unter iNO in der CINRGI-Studie auftraten). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß MedDRA-Konvention angegeben: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1,000), sehr selten (< 1/10,000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	-		Kopfschmerz*
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	-	Pulmonalarteriendruck erhöht** Hypotonie**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:	Atelektase	-	-
Leber- und Gallenerkrankungen	Hyperbilirubinämie		
Untersuchungen			Methämoglobin erhöht Hypoxämie**

* Daten der Post-Marketing Safety Surveillance (PMSS); von Mitarbeitern im Umfeld einer unbeabsichtigten Exposition bei sich wahrgenommene Symptome
** PMSS-Daten, Reaktionen in Zusammenhang mit dem plötzlichen Absetzen des Arzneimittels und Dosierungsfehler in Zusammenhang mit dem Abgabesystem. Nach plötzlichem Entzug von inhaliertem Stickstoffmonoxid sind schnelle Rebound-Reaktionen wie verstärkte pulmonale Vasokonstriktion und Hypoxämie beobachtet worden, die ein Herz-Kreislauf-Versagen herbeiführen können.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Die Behandlung mit inhaliertem Stickstoffmonoxid kann einen Anstieg des Methämoglobinspiegels bewirken.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

FO 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Neophyr manifestiert sich durch erhöhte Methämoglobin- und NO_2-Werte. Erhöhte NO_2-Werte können akute Lungenverletzungen verursachen. Erhöhte Methämoglobinwerte reduzieren die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff abzugeben. In klinischen Studien wurde bei NO_2-Werten von > 3 ppm

oder Methämoglobinwerten von > 7 % die iNO-Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen.

Bildet sich eine Methämoglobinämie nicht von selbst nach Reduzierung oder Abbrechen der Therapie zurück, kann je nach klinischer Situation mit intravenösem Vitamin C, intravenösem Methylenblau oder einer Bluttransfusion behandelt werden.

FF 5. Pharmakologische Eigenschaften

F1 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für den Respirationstrakt
ATC-Code R07AX01

Stickstoffmonoxid ist eine Verbindung, die von vielen Körperzellen gebildet werden kann. Es relaxiert die glatte Gefäßmuskulatur durch Bindung an die Hämeinheit der zytosolischen Guanylatzyklase, Aktivierung der Guanylatzyklase und Erhöhung der intrazellulären Konzentrationen von zyklischem Guanosin-3',5'-Monophosphat, was dann zur Vasodilatation führt. Das Einatmen von Stickstoffmonoxid bewirkt eine selektive pulmonale Vasodilatation.
iNO scheint den Partialdruck des arteriellen Sauerstoffs (PaO_2) durch Dilatation der Pulmonalgefäße in den besser ventilierten Bereichen der Lunge zu erhöhen. Es leitet dabei den pulmonalen Blutfluss von den Lungenbereichen mit niedrigem Belüftung/Perfusion-(V/Q)-Quotienten zu Bereichen mit normalen Quotienten.

Persistierende pulmonale Hypertonie von Neugeborenen (PPHN) tritt als primäre Fehlentwicklung oder als sekundäre Erkrankung infolge anderer Krankheiten wie Mekoniumaspirationssyndrom (MAS), Lungenentzündung, Sepsis, hyaline Membrankrankheit, angeborene Zwerchfellhernie (CDH) und pulmonale Hypoplasie auf. Bei diesen Zuständen ist der pulmonale vaskuläre Gefäßwiderstand (PVR) erhöht, was zu Hypoxämie und als Folge sekundär zu einem Rechts-Links-Shunt des Blutes durch den offenen Ductus arteriosus und das Foramen ovale führt. Bei Neugeborenen mit PPHN verbessert iNO die Oxygenierung (erkennbar durch eine signifikante Erhöhung des PaO_2).

Die Wirksamkeit von iNO wurde bei termingerechten und fast termingerechten Neugeborenen mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz aufgrund verschiedener Ursachen untersucht.

In der NINOS-Studie wurden 235 Neugeborene mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz randomisiert und erhielten 100 % O_2 mit (n = 114) oder ohne (n = 121) Stickstoffmonoxid, meistens mit einer Anfangskonzentration von 20 ppm, wobei die Entwöhnung auf niedrigere Dosen mit einer medianen Expositionsdauer von 40 Stunden möglich war. In dieser randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie sollte festgestellt werden, ob Stickstoffmonoxid-Inhalationsgas das Auftreten von Tod und/oder die Einleitung einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) verringern würde. Bei Neugeborenen mit suboptimalem Ansprechen auf 20 ppm wurde untersucht, ob sie auf 80 ppm Stickstoffmonoxid oder Kontrollgas ansprechen. Die kombinierte Inzidenz von Tod und/oder Einleitung von ECMO (der prospektiv definierte primäre Endpunkt) zeigte einen signifikanten Vorteil für die mit Stickstoffmonoxid behandelte Gruppe (46 % vs. 64 %, p = 0,006). Die Daten wiesen ferner darauf hin, dass es für die höhere Stickstoffmonoxid-Dosis keine zusätzlichen Vorteile gibt. Die gemeldeten

unerwünschten Ereignisse traten in beiden Gruppen mit ähnlichen Inzidenzraten auf.
Die zur Verlaufskontrolle durchgeführten Folgeuntersuchungen im Alter von 18-24 Monaten waren in beiden Gruppen hinsichtlich der geistigen, motorischen, audiologischen und neurologischen Bewertungen vergleichbar.

In der CINRGI-Studie wurden 186 termingerechte und fast termingerechte Neugeborene mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz entweder auf iNO (n = 97) oder auf Stickstoffgas (Placebo; n = 89) mit einer Anfangsdosis von 20 ppm randomisiert, wobei die Dosis innerhalb von 4 bis 24 Stunden auf 5 ppm verringert wurde; die mittlere Expositionsdauer betrug 44 Stunden. Der prospektiv definierte primäre Endpunkt war die Durchführung von ECMO. In der iNO-Gruppe benötigten signifikant weniger Neugeborene ECMO als in der Kontrollgruppe (31 % vs. 57 %, $p < 0,001$). Die iNO-Gruppe wies eine signifikant verbesserte Oxygenierung auf, gemessen anhand von PaO_2, OI und alveolarem-arteriellem Gradienten ($p < 0,001$ für alle Parameter). Von den 97 mit iNO behandelten Patienten wurde das Prüfmedikament bei 2 (2 %) wegen Methämoglobinspiegeln > 4 % abgesetzt. Häufigkeit und Anzahl unerwünschter Ereignisse waren in beiden Studiengruppen vergleichbar.

Bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen, kommt es aufgrund einer pulmonalen Vasokonstriktion häufig zu einer Zunahme des Pulmonalarteriendrucks. Inhaliertes Stickstoffmonoxid vermindert nachgewiesenermaßen selektiv den pulmonalen Gefäßwiderstand und senkt den erhöhten Pulmonalarteriendruck. Dadurch kann sich die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion erhöhen. Diese Wirkungen wiederum führen zu einer verbesserten Blutzirkulation und Oxygenierung im Lungenkreislauf.

In der INOT27-Studie wurden 795 Frühgeborene (GA < 29 Wochen) mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz entweder auf iNO (n = 395) in einer Dosis von 5 ppm oder Stickstoff (Placebo; n = 400) randomisiert, beginnend mit den ersten 24 Lebensstunden und mit einer Behandlungsdauer von mindestens 7 Tagen und bis zu 21 Tagen. Der primäre Zielparameter der kombinierten Wirksamkeitsendpunkte für Tod oder Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) bei einem Gestationsalter von 36 Wochen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen, selbst bei Anpassung nach Gestationsalter als Kovariate ($p = 0,40$) oder mit dem Geburtsgewicht als Kovariate ($p = 0,41$). Bei insgesamt 114 (28,9 %) der mit iNO behandelten Neugeborenen trat eine intraventrikuläre Blutung (IVB) auf, im Vergleich zu 91 (22,9 %) in der Kontrollgruppe. Die Gesamtzahl der Todesfälle in Woche 36 war in der iNO -Gruppe leicht erhöht; 53/395 (13,4 %) verglichen mit 42/397 (10,6 %) in der Kontrollgruppe. Die INOT25-Studie, welche die Wirkungen von iNO bei Frühgeborenen mit hypoxischer Insuffizienz untersuchte, zeigte keine Verbesserung hinsichtlich der Anzahl von Überlebenden ohne BPD. In dieser Studie wurde jedoch kein Unterschied bezüglich der Häufigkeit von IVB oder Todesfällen beobachtet. Die BALLR1-Studie, die ebenfalls die Wirkungen von iNO bei Frühgeborenen beurteilte, bei der die Behandlung mit iNO allerdings nach 7 Tagen in einer Dosis von 20 ppm begonnen wurde, ergab in Gestationswoche 36 eine signifikant höhere Anzahl lebender Neugeborene ohne BPD: 121 (45 %) verglichen mit 95 (35,4 %), $p < 0,028$. Diese Studie ergab keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen.

Stickstoffmonoxid geht mit Sauerstoff eine chemische Reaktion unter Bildung von Stickstoffdioxid ein.

Stickstoffmonoxid besitzt ein ungebundenes Elektron, das das Molekül reaktionsfähig macht. In biologischem Gewebe kann Stickstoffmonoxid mit

Superoxid (O_2^-) Peroxynitrit bilden, eine instabile Verbindung, die durch weitere Redoxreaktionen Gewebeschäden hervorrufen kann. Außerdem hat Stickstoffmonoxid eine Affinität zu Metalloproteinen und kann ebenso mit Sulfhydryl-Gruppen in Proteinen reagieren und Nitrosylverbindungen bilden. Die klinische Bedeutung der chemischen Reaktivität von Stickstoffmonoxid im Gewebe ist nicht bekannt. Studien zeigen, dass Stickstoffmonoxid bei Atemwegskonzentrationen von 1 ppm pharmakodynamische Lungenwirkungen ausübt.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die Pflicht zur Einreichung von Studienergebnissen zu iNO bei Neugeborenen und Säuglingen, Kindern und Jugendlichen für alle Untergruppen pädiatrischer Patienten mit persistierender pulmonaler Hypertonie aufgehoben (siehe Abschnitt 4.2 zur Verwendung bei pädiatrischen Patienten).

F2 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Stickstoffmonoxid wurden an Erwachsenen untersucht. Stickstoffmonoxid wird nach dem Einatmen systemisch absorbiert. Der größte Teil durchquert das pulmonale Kapillarbett, wo es Verbindungen mit 60-100 %ig sauerstoffgesättigtem Hämoglobin eingeht. Bei diesem Niveau der Sauerstoffsättigung geht Stickstoffmonoxid vorwiegend Verbindungen mit Oxyhämoglobin ein und bildet so Methämoglobin und Nitrat. Bei niedriger Sauerstoffsättigung kann Stickstoffmonoxid eine Verbindung mit Desoxyhämoglobin eingehen und bildet so übergangsweise Nitrosylhämoglobin, welches dann bei Exposition mit Sauerstoff in Stickstoffoxide und Methämoglobin umgewandelt wird. Im Lungensystem kann Stickstoffmonoxid sich mit Sauerstoff oder Wasser verbinden und Stickstoffdioxid bzw. Nitrit bilden. Diese interagieren mit Oxyhämoglobin und bilden Methämoglobin und Nitrat.
Daher sind die Endprodukte von Stickstoffmonoxid, die in den systemischen Kreislauf eintreten, vorwiegend Methämoglobin und Nitrat.

Methämoglobin-Disposition ist an Neugeborenen mit respiratorischer Insuffizienz in Abhängigkeit von der Zeit und Stickstoffmonoxidexpositionskonzentration untersucht worden. Methämoglobinkonzentrationen erhöhen sich in den ersten 8 Stunden nach der Stickstoffmonoxidexposition. Die mittleren Methämoglobinwerte blieben in der Placebogruppe und in den Gruppen mit 5 ppm und 20 ppm iNO unter 1 %. In der Gruppe mit 80 ppm iNO erreichten sie allerdings circa 5 %. Methämoglobinwerte von > 7 % traten nur bei Patienten der Gruppe mit 80 ppm auf, dort aber bei 35 % der Gruppe. Die Durchschnittszeit bis zum Erreichen des Methämoglobinspitzenwertes lag für diese 13 Patienten bei 10 ± 9 (SA) Stunden (Median 8 Stunden), bei einem Patienten stiegen die Werte erst nach 40 Stunden auf über 7 % an.

Nitrat ist der mit dem Urin ausgeschiedene Stickstoffmonoxid-Hauptmetabolit. Er steht für > 70 % der inhalierten Stickstoffmonoxid-Dosis. Das Nitrat im Plasma wird über die Nieren ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate liegt knapp unter der glomerulären Filtrationsrate.

F3 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wirkungen in Toxizitätsstudien mit Einzel- und Mehrfachdosen wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als hinreichend über der maximal beim Menschen auftretenden Exposition liegend gelten, sodass die Relevanz für die klinische

Anwendung gering ist. Die Toxizität steht im Zusammenhang mit einer durch einen erhöhten Methämoglobinspiegel verursachten Anoxie.

Es wurden keine Toxizitätsstudien zu Reproduktion und Entwicklung durchgeführt.

Mit einer Reihe genotoxischer Tests wurde das mutagene Potenzial von Stickstoffmonoxid in einigen In-vitro-Testsystemen und keine klastogene Wirkung im In-vivo-System nachgewiesen. Dies ist möglicherweise auf die Bildung mutagener Nitrosamine, DNA-Veränderungen oder eine Behinderung der DNA-Reparaturmechanismen zurückzuführen. Eine geringe Inzidenz von Uterus-Adenokarzinomen bei Ratten nach zweijähriger täglicher Exposition gegenüber der empfohlenen Dosis beim Menschen wurde vorläufig als behandlungsbezogen eingestuft. Die Signifikanz dieser Ergebnisse für die klinische Anwendung bei Neugeborenen und das Potenzial für Auswirkungen auf die Keimzellen sind unbekannt.

FR 6. Pharmazeutische Angaben

F7 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Stickstoff

FS 6.2 Inkompatibilitäten

In Bezug auf Unverträglichkeiten mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

Das Abgabesystem muss für die Verwendung mit Stickstoffmonoxid zugelassen sein.

FT 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

FX 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Alle Anweisungen zur Handhabung von Druckbehältnissen müssen befolgt werden.
Die Lagerung wird von den im Krankenhaus dafür zuständigen Personen überwacht. Die Druckbehältnisse sind in gut belüfteten Räumen oder in belüfteten Schuppen aufzubewahren, wo sie vor Regen und direkter Sonneneinstrahlung geschützt sind.

Die Druckbehältnisse müssen bei Temperaturen zwischen -10 und +50 °C gelagert werden.

Druckbehältnisse vor Stößen, Umfallen, oxidierenden und entflammbaren Materialien, Feuchtigkeit und Wärme- oder Zündquellen schützen.

Lagerung in der Apotheke

Die Druckbehältnisse sind an einem Ort zu lagern, der ausschließlich für die Lagerung medizinischer Gase vorgesehen ist sowie gut belüftet, sauber und abschließbar ist. An diesem Lagerort sollte ein getrennter, spezieller Platz für die Lagerung von Druckbehältnissen mit Stickstoffmonoxid vorhanden sein.

Lagerung in der medizinischen Abteilung
Die Druckbehältnisse sollten in einem Bereich aufbewahrt werden, in dem eine geeignete Ausstattung für ihre stehende Lagerung vorhanden ist.

Transport der Druckbehältnisse
Die Druckbehältnisse sind mit entsprechenden Vorrichtungen zu transportieren, um sie vor Stößen oder Umfallen zu schützen. Bei der Überführung von Patienten, die mit Neophyr behandelt werden, zwischen Krankenhäusern oder innerhalb eines Krankenhauses sind die Druckgasbehälter sicher zu befestigen, sodass sie aufrecht stehen und kein Risiko besteht, dass sie umfallen oder sich der eingestellte Gasstrom zum falschen Zeitpunkt verändert. Der Befestigung des Druckreglers sollte ebenfalls besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, um das Risiko eines versehentlichen Ausfalles zu vermeiden.

Sie dürfen das Neophyr nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

FY 6.5 <u>Art und Inhalt des Behältnisses</u>

Druckbehältnisse mit 10 Litern Fassungsvermögen.
Ein 10-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar enthält etwa 1,77 kg Gas.
Die Druckbehältnisse aus Aluminiumlegierung haben einen weißen Körper und eine türkisfarbene Schulter.
Sie sind mit einem Restdruckventil aus Edelstahl ausgestattet, das einen externen Anschluss gemäß ISO 5145 (2004) aufweist.

F4 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Alle verwendeten Geräte, einschließlich Verbindungsstücke, Schläuche und Kreisläufe, müssen Medizinprodukte sein, deren vorgesehener Verwendungszweck die Abgabe von Stickstoffmonoxid ist.

Zur Vermeidung von Unfällen ist die Gebrauchsanweisung des Geräts zu beachten.
Es müssen mindestens die folgenden Anweisungen unbedingt beachtet werden:

- Der einwandfreie Zustand der Ausrüstung muss vor Gebrauch überprüft werden.
- Die Druckbehältnisse müssen mit Ketten oder Haken sicher im Gestellt befestigt werden, um ein Umfallen zu verhindern.
- Das Ventil darf nicht gewaltsam geöffnet werden.
- Druckbehältnisse, deren Ventil nicht durch einen Ventilschutz geschützt ist, dürfen nicht verwendet werden.
  Es muss ein Anschluss gemäß ISO 5145 (2004) benutzt werden: Nr. 29 NO/N_2-spezifisch (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR.
- Defekte Ventile dürfen nicht repariert werden.
- Ausgeatmete Gase müssen nach draußen geleitet werden (Bereiche vermeiden, in denen sie sich sammeln können). Vor dem Einsatz muss sichergestellt werden, dass der Raum über ein angemessenes Belüftungssystem verfügt, das die Gase bei einem Unfall oder einer Gasleckage nach draußen befördert.
- Wenn es zu einer versehentlichen Freisetzung kommt, kann gasförmiges Stickstoffmonoxid durch eine charakteristische orange-braune Farbe und einen scharfen süßlich-metallischen Geruch nachgewiesen werden. Es wird für diesen Fall empfohlen, den Raum zu evakuieren und die Fenster nach draußen zu öffnen.
- Expositionsgrenzwerte für das Krankenhauspersonal (siehe Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung)

Anleitung für die Entsorgung von Druckbehältnissen:
Leere Druckbehältnisse nicht in den Abfall entsorgen. Leere Druckbehältnisse werden vom Lieferanten eingesammelt.

FZ 7. Inhaber der Zulassung

SOL SpA
Via Borgazzi, 27
20900 Monza
Italien

F5 8. Zulassungsnummer

81776.00.00

F6 9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 02/09/2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.10.2018

F10 10. Stand der Information

05/2025

F11 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig
Nur für den Einsatz in Krankenhäusern