

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VasoKINOX 800 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Stickstoffmonoxid.....800 ppm mol/mol.

Stickstoffmonoxid (NO) 0,800 ml in
Stickstoff (N₂) 999,2 ml

Ein 2-Liter-Druckbehältnis mit 200 bar ergibt 0,4m³ Gas bei einem Druck von 1 bar bei 15°C.
Ein 11-Liter- Druckbehältnis mit 200 bar ergibt 2,1m³ Gas bei einem Druck von 1 bar bei 15°C.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet.
Farbloses und geruchloses Gas

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VasoKINOX ist in Verbindung mit künstlicher Beatmung und anderen geeigneten Wirkstoffen angezeigt für die Behandlung:

- von Neugeborenen, die nach einer Schwangerschaftsdauer von ≥ 34 Wochen entbunden wurden, mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz, die mit klinischen oder echokardiographischen Anzeichen von pulmonaler Hypertonie einhergeht. Es dient der Verbesserung der Oxygenierung und der Reduzierung der Notwendigkeit extrakorporaler Membranoxygenierung.
- einer perioperativen pulmonalen Hypertonie in Verbindung mit einer Herzoperation bei Erwachsenen, Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 – 17 Jahren, um selektiv den pulmonalarteriellen Druck zu senken sowie die rechtsventrikuläre Funktion und Oxygenierung zu verbessern, indem die pulmonale Durchblutung erhöht wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Die Dosierung ist vom klinischen Zustand (Schwere der pulmonalarteriellen Hypertonie) und vom Alter des Patienten abhängig.

Das Prinzip der niedrigsten effektiven Dosis muss stets befolgt werden, um die toxischen Wirkungen der Stickstoffmonoxidgabe zu begrenzen. Die Therapie mit VasoKINOX sollte nicht abrupt beendet werden, um das Risiko von Rebound-Effekten zu vermeiden.

a) *Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN)*

Die Verschreibung von Stickstoffmonoxid sollte durch einen in der Intensivmedizinischen Betreuung von Neugeborenen erfahrenen Arzt überwacht werden.

Die Verschreibung sollte auf neonatologische Abteilungen beschränkt bleiben, die angemessen in der Anwendung des Abgabesystems von Stickstoffmonoxid geschult sind.

VasoKINOX darf nur gemäß der Verordnung eines Neonatologen verabreicht werden.

VasoKINOX darf erst nach Optimierung der künstlichen Beatmung gemäß genaueren klinischen Methoden verabreicht werden. Dazu gehört auch die Optimierung des Atemzugvolumens/der Drücke

und des Lungenrecruitment (Surfactant, Hochfrequenzoszillationsbeatmung, und positiver endexpiratorischer Druck) nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten.

Die empfohlene Höchstdosis von inhaliertem Stickstoffmonoxid ist 20ppm. Die Anfangsdosis beträgt 20 ppm. Bei möglichst schnellem Beginn und innerhalb von 4 – 24 Therapiestunden sollte die Dosis auf 5 ppm verringert werden, vorausgesetzt, die arterielle Oxygenierung ist bei dieser niedrigen Dosis adäquat. Die Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid sollte auf einer Dosis von 5 ppm beibehalten werden, bis die Verbesserung der Oxygenierung des Neugeborenen eine FiO_2 (Fraktion des eingeatmeten Sauerstoffs) unter 60% erlaubt.

Die Dauer der Therapie variiert, üblicherweise liegt sie aber unter 4 Tagen.

Versuche zur Entwöhnung von inhaliertem NO sollten begonnen werden, sobald sie sinnvoll erscheinen. Säuglinge, die nach 4 Tagen noch nicht von inhaliertem NO entwöhnt werden können, sollten einer sorgfältigen Diagnostik auf andere Krankheiten unterzogen werden.

b) perioperative pulmonale Hypertonie in Verbindung mit einer Herzoperation

Die Verschreibung von Stickstoffmonoxid sollte durch einen in der kardiopulmonalen Anästhesie wie in der Intensivmedizin erfahrenen Arzt überwacht werden. Die Verschreibung sollte nur in Herz-Thorax-Abteilungen erfolgen, die angemessen in der Anwendung des Abgabesystems von Stickstoffmonoxid geschult sind. VasoKINOX darf nur gemäß der Verordnung eines Anästhesisten oder Intensivmediziners verabreicht werden.

VasoKINOX darf erst nach Optimierung der konservativen Beatmung angewendet werden. Die Behandlung kann zu jedem Zeitpunkt im perioperativen Verlauf eingeleitet werden, um den pulmonalen Druck zu senken. Inhaliertes Stickstoffmonoxid wird normalerweise zusätzlich zu anderen perioperativen Standardbehandlungsmaßnahmen einschließlich inotroper und vasoaktiver Arzneimittel verabreicht. VasoKINOX sollte nur unter engmaschiger Überwachung von Hämodynamik und Oxygenierung verabreicht werden.

Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 2 und 20 ppm. Die empfohlene Höchstdosis ist 20 ppm. Für einen Erwachsenen kann diese Dosis auf bis zu 40 ppm erhöht werden, wenn die niedrigere Dosis keine ausreichende klinische Wirkung gezeigt hat.

In diesem Fall muss der Zustand des Patienten noch regelmäßiger überwacht werden und die Exposition mit der höheren Dosis sollte so begrenzt wie möglich sein.

Bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen, im Alter von 0 – 17 Jahren, ist die Anfangsdosis des inhalierten Stickstoffmonoxid 10ppm des inhalierten Gases. Die Dosis kann auf bis zu 20ppm erhöht werden, wenn die niedrigere Dosis nicht die erwartete klinische Wirkung zeigt. Es sollte die geringste wirksame Dosis verabreicht werden und die Dosierung auf 5ppm gesenkt werden, damit der Lungenarteriendruck und die arterielle Oxygenierung entsprechend der Dosierung erhalten bleibt.

Die Behandlungsdauer in dieser Situation schwankt in Abhängigkeit von der Pathologie, der behandelten Population und dem Remodeling der Lungengefäße.

Die Wirkungen von inhaliertem Stickstoffmonoxid setzen rasch ein, die Abnahme des Lungenarteriendrucks und verbesserte Oxygenierung werden innerhalb von 5 - 20 Minuten beobachtet. Bei unzureichender Wirkung kann die Dosis nach einer Wartezeit von mindestens 10 Minuten titriert werden.

Bei Ausbleiben der beabsichtigten Wirkung über einen Zeitraum von 30 Minuten sollte ein Therapieabbruch erwogen werden.

Die Behandlung zur Herabsetzung des Lungenhochdrucks kann zu jedem Zeitpunkt in der perioperativen Phase begonnen werden. In klinischen Studien wurde die Behandlung häufig vor der Trennung von der Herz-Lungen-Maschine initiiert. Stickstoffmonoxid Inhalationen wurden perioperativ über bis zu 7 Tage durchgeführt, aber die übliche Behandlungsdauer beträgt 24 - 48 Stunden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VasoKINOX bei Frühgeborenen, die nach einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 34 Wochen entbunden wurden, sind noch nicht nachgewiesen; es können keine Behandlungs- oder Dosierungsempfehlungen ausgesprochen werden. Es liegen wenige klinische Daten vor, die die vorgeschlagene Dosis bei 12 – 17 Jährigen unterstützen.

Entwöhnung:

Die Verabreichung von VasoKINOX darf nicht abrupt beendet werden, da sonst Rebound-Effekte auftreten könnten (siehe Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN)

Nach der Entscheidung zum Abbruch der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid wird unter Beobachtung der Oxygenierung die Dosis alle 30-60 Minuten um 1 ppm reduziert. Wenn sich während der Verabreichung von NO bei einer Dosis von 1 ppm keine Veränderung in der Oxygenierung mehr ergibt, wird die FiO₂ um 10% erhöht und die Gabe von NO abgebrochen. Sinkt die Oxygenierung um >20%, wird die Therapie mit NO mit einer Dosis von 5 ppm wieder aufgenommen, und ein erneuter Entwöhnungsversuch nach 12 bis 24 Stunden in Betracht gezogen.

Perioperative pulmonale Hypertonie in Verbindung mit einer Herzoperation

Sobald sich in Verbindung mit einer Entwöhnung von Beatmungsgerät und inotroper Unterstützung die Hämodynamik stabilisiert hat, sollte eine Entwöhnung von inhaliertem NO versucht werden. Das Absetzen der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid sollte schrittweise und unter genauer Beobachtung des pulmonalarteriellen Drucks erfolgen.

Es wird folgende Entwöhnungstechnik empfohlen: Die Dosierung sollte stufenweise über mindestens 30 Minuten auf 1ppm herabgesetzt und danach beendet werden. Dabei werden der systemische und der pulmonalarterielle Druck sowie die Oxygenierung überwacht. Versuche zur Beendigung der Behandlung sollten, sofern der Patient bei einer niedrigen Dosierung von NO stabil ist, mindestens alle 12 Stunden unternommen werden. Zu rasche Entwöhnung von inhaliertem Stickstoffmonoxid birgt das Risiko eines Wiederanstiegs des pulmonalarteriellen Drucks mit nachfolgender hämodynamischer Instabilität (Rebound-Effekt). Wenn der pulmonalarterielle Druck nach dem Ende der Therapie ansteigt, wird erneut Stickstoffmonoxid in der geringsten wirksamen Dosierung verabreicht. Später wird ein erneuter Versuch zur Beendigung der Behandlung unternommen

Art der Anwendung

Zur endotracheopulmonalen Anwendung

Stickstoffmonoxid wird nach Verdünnung mit einem Luft-Sauerstoff-Gemisch über ein Beatmungssystem verabreicht. Eine direkte intratracheale Verabreichung ist zu vermeiden, da durch den Kontakt mit der Schleimhaut lokale Läsionen entstehen können.

Vor Beginn der Therapie (beim Anschluss) ist sicherzustellen, dass die Einstellung für die Konzentration am Abgabegerät der Konzentration im angeschlossenen Druckbehälter entspricht.

Das System zur Verabreichung von VasoKINOX muss - unabhängig vom verwendeten Beatmungsgerät – eine konstante Stickstoffmonoxid -Konzentration bereitstellen. Des Weiteren sollte die Kontaktzeit zwischen Stickstoffmonoxid und Sauerstoff im Inhalationskreislauf auf ein Minimum beschränkt werden, um die Bildung toxischer Oxidationsnebenprodukte im inhalierten Gas so weit wie möglich zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Bei Beatmungsgeräten mit konstantem Fluss (konventionell oder Hochfrequenzoszillation), wie sie für die Neonatologie empfohlen werden, kann VasoKINOX durch konstanten Fluss in den Inhalationsschlauch verabreicht werden, und zwar in jedem Fall so nah wie möglich am Patienten.

Bei Beatmungsgeräten mit intermittierendem Fluss muss das Stickstoffmonoxid - Verabreichungssystem in der Lage sein, mit Spitzen in der Gaskonzentration fertig zu werden. Eine synchronisierte intermittierende Verabreichung in der Einatmungsphase wird empfohlen, um Spitzen in der Stickstoffmonoxidkonzentration und Boluseffekte zu vermeiden, wie sie durch eine kontinuierliche Verabreichung des Gases induziert werden.

Unter gewissen klinischen Umständen bei Unterbrechung der mechanischen Beatmung ist die Verabreichung von VasoKINOX durch CPAP-Beatmung (CPAP = Continuous Positive Airway

Pressure) möglich. Die Menge des inhalierten Stickstoffmonoxids soll die gleiche Wirkung erzielen wie mechanische Beatmung.

Beim Transport eines Patienten, der mit Stickstoffmonoxid behandelt wird, zu einem anderen Behandlungsort ist es anzuraten die kontinuierliche Verabreichung von Stickstoffmonoxid während des Transports sicherzustellen.

Schulung für die Verabreichung:

Alle relevanten Personen im Krankenhaus müssen auf das Abgabesystem sowie die Behandlungsüberwachung geschult werden, bevor VasoKINOX eingesetzt wird.

Überwachung der Behandlung:

In Gasgemischen, die Stickstoffmonoxid und Sauerstoff (O₂) enthalten, kann sich schnell Stickstoffdioxid (NO₂) bilden, das Entzündungsreaktionen und Läsionen der Atemwege verursachen kann. Die eingeatmeten Stickstoffmonoxid- und Stickstoffdioxidkonzentrationen sowie der FiO₂ müssen mit geeigneten Geräten (Medizinprodukte mit CE-Kennzeichnung) im Beatmungskreislauf nahe am Patienten kontinuierlich gemessen werden. Die NO₂-Konzentration in der eingeatmeten Luft muss so niedrig wie möglich bleiben.

Überwachung der Bildung von Stickstoffdioxid (NO₂):

Unmittelbar vor Beginn jeder Patientenbehandlung muss das System durch einen geeigneten Prozess von NO₂ freigespült werden. Die NO₂-Konzentration muss so niedrig wie möglich und jedenfalls unter 0,5 ppm gehalten werden. Übersteigt sie diesen Wert, sollte das Verabreichungssystem auf Fehlfunktionen geprüft und das NO₂-Meßgerät recalibriert werden. Die Dosierung von VasoKINOX und/oder der FiO₂ sollten, wenn möglich reduziert werden. Beim Auftreten einer unerwarteten Veränderung in der VasoKINOX Konzentration sollten das Verabreichungssystem auf Fehlfunktionen geprüft und das Analysegerät recalibriert werden.

Während der Behandlung:

Um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, müssen Alarmschwellen eingestellt werden:
Stickstoffmonoxid: ± 2 ppm der verschriebenen Dosis,
NO₂: 1 ppm.

FiO₂ ± 0.05

Sollte die Stickstoffdioxid-Konzentration zu irgendeinem Zeitpunkt 1 ppm übersteigen, muss die Stickstoffmonoxidosis unverzüglich reduziert werden.

Bei intermittierenden, volumenkontrollierten Beatmungsgeräten kann durch spirometrische Überwachung ein Anstieg des VasoKINOX-Flusses detektiert werden, wenn ein Unterschied zwischen dem eingeatmeten und dem ausgeatmeten Volumen festgestellt wird.

Der Druck im VasoKINOX-Druckbehältnis muss angezeigt werden, um einen raschen Austausch des Druckbehältnisses ohne abrupte Unterbrechung der Behandlung zu ermöglichen. Ersatzdruckbehältnisse müssen immer griffbereit sein.

Überwachung der Bildung von Methämoglobin (MetHb):

Neugeborene und Säuglinge haben bekanntlich eine geringere MetHb-Reduktase-Aktivität als Erwachsene. Der Methämoglobinspiegel sollte innerhalb einer Stunde nach Beginn der VasoKINOX Therapie mit einem Messgerät bestimmt werden, welches verlässlich zwischen fötalem und Methämoglobin unterscheiden kann. Wenn der Spiegel über 2,5% liegt, sollte die VasoKINOX Dosis verringert und die Anwendung reduzierender Arzneimittel wie Methylenblau erwogen werden. Obwohl der MetHb Spiegel bei geringem Erstwert üblicherweise nicht signifikant weiter steigt, ist es ratsam, die MetHb Messungen alle ein bis zwei Tage zu wiederholen.

Bei Erwachsenen, die sich einer Herzoperation unterziehen, sollte der Methämoglobinspiegel innerhalb von einer Stunde nach Beginn der Behandlung mit VasoKINOX bestimmt werden. Wenn der MetHb-Gehalt über einen Wert steigt, der möglicherweise die Sauerstoffversorgung beeinträchtigt, sollte die

VasoKINOX Dosis verringert und die Anwendung reduzierender Arzneimittel wie Methylenblau erwogen werden.

Expositionsgrenze für medizinisches Personal:

Die europäischen Arbeitsschutzbehörden empfehlen folgende Expositionsgrenzwerte für 8 Stunden:

- NO: 2 ppm (2,5 mg/m³)
- NO₂: 0.5 ppm (0,96 mg/m³)

Um diese Empfehlungen einhalten zu können, muss eine Analyse der Stickstoffmonoxid- und Stickstoffdioxidkonzentrationen in der Umgebungsluft durchgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Stickstoffmonoxid
- Neugeborene mit Abhängigkeit von Rechts-Links-Shunt oder malignem, persistierendem ductus arteriosus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Entwöhnung

Die Behandlung mit VasoKINOX darf nicht abrupt beendet werden, weil dies zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks (PAP) und/oder einer Rebound-Hypoxämie (PaO₂-Reduktion) führen kann. Eine Verschlechterung der Oxygenierung und eine Erhöhung des PAP können auch bei Patienten auftreten, die auf VasoKINOX nicht ansprechen.

Die Entwöhnung von inhaliertem Stickstoffmonoxid sollte schrittweise und vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung). Patienten, die während ihrer Inhalationsbehandlung mit Stickstoffmonoxid in ein anderes Behandlungszentrum verlegt werden, sind auch während des Transports ununterbrochen mit inhaliertem Stickstoffmonoxid zu versorgen.

Spezielle Patientenpopulationen:

Inhaliertes Stickstoffmonoxid ist auch bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und bestehendem erhöhtem pulmonalkapillärem Verschlussdruck (PCWP) mit Vorsicht anzuwenden, da bei diesen Patienten möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz (z. B. Lungenödem) besteht.

Die Behandlung mit Stickstoffmonoxid kann bei Vorliegen eines Links-Rechts-Shunts die Herzinsuffizienz verschlimmern.

Dies resultiert aus der durch inhaliertes Stickstoffmonoxid verursachten unerwünschten pulmonalen Vasodilatation, welche zu einer weiteren Zunahme der bereits vorhandenen pulmonalen Hyperperfusion führt, was potentiell Vorwärts- oder Rückwärtsversagen zur Folge hat. Es ist daher angeraten, 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.

In klinischen Studien wurde keine Wirksamkeit von inhaliertem Stickstoffmonoxid bei Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie gezeigt.

Lungenvenenverschluss

Es wurden Fälle von lebensbedrohlichem Lungenödem bei der Anwendung von Stickstoffmonoxid bei Patienten mit Lungenvenenverschluss berichtet. Daher sollte die Möglichkeit einer Venenverschlusskrankheit sorgfältig geprüft werden, wenn nach der Verabreichung von Stickstoffmonoxid an Patienten mit pulmonaler Hypertonie Anzeichen eines Lungenödems auftreten. Bei Bestätigung ist die Behandlung einzustellen.

Unzureichendes Ansprechen bei refraktärer Hypoxämie

Wenn bei Neugeborenen, die wegen refraktärer Hypoxämie behandelt werden nach 4-6 Stunden kein ausreichendes Ansprechen auf die Gabe von inhaliertem NO festgestellt werden kann, sollten unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten alternative Behandlungsmethoden erwogen werden.

Methämoglobinbildung:

Die Endprodukte, die nach der Inhalation von Stickstoffmonoxid im Kreislauf des Patienten gefunden werden, sind hauptsächlich Methämoglobin (MetHb) und Nitrat. Die Methämoglobinkonzentration im Blut sollte bei allen Patienten überwacht werden.

Obwohl der Methämoglobinwert gewöhnlich nicht stark ansteigt, wenn die Anfangskonzentration niedrig ist, sollte dieser Wert vor der Behandlung und dann regelmäßig während der Verabreichung gemessen werden. Steigt die Methämoglobinkonzentration auf über 2,5 %, muss die Stickstoffmonoxidosis verringert werden. Wenn sie 5 % übersteigt, muss die Verabreichung abgebrochen werden. Die Anwendung von Reduktionsmitteln wie Methylenblau sollte in Betracht gezogen werden.

Bildung von NO₂:

Da es in Gasgemischen, die Stickstoffmonoxid und O₂ enthalten, schnell zur Bildung von NO₂ kommt, können dadurch Entzündungen und Schädigungen der Atemwege ausgelöst werden. Die Stickstoffmonoxidosis muss reduziert werden, wenn die Konzentration von NO₂ die in Abschnitt 4.2 angegebenen Grenzen übersteigt.

Überwachung der Hämostase:

Es wird empfohlen, regelmäßig die Hämostase zu überwachen und die Blutungszeit zu messen, wenn VasoKINOX an Patienten mit funktionellen oder quantitativen Anomalien der Blutplättchen, einem niedrigen Gerinnungsfaktor oder unter Antikoagulationstherapie über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden verabreicht wird. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass inhaliertes Stickstoffmonoxid mit der Hämostase interagieren und zu verlängerten Blutungszeiten führen kann. Die an Erwachsenen gewonnenen Daten widersprechen sich und erlauben es nicht, formale Schlussfolgerungen zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In Gegenwart von Sauerstoff wird Stickstoffmonoxid schnell zu höheren Stickoxiden umgewandelt, die toxische Wirkungen auf das bronchiale Epithel und die Alveolokapillarmembran haben. Dabei wird hauptsächlich Stickstoffdioxid (NO₂) gebildet. Die Oxidationsrate ist proportional zu den Anfangskonzentrationen von Stickstoffmonoxid und Sauerstoff in der inhalierten Luft und zur Dauer des Kontakts zwischen NO und O₂. Die NO₂-Konzentration bleibt unter 0,5 ppm, wenn das Stickstoffmonoxid in Dosierungen von weniger als 20 ppm inhaliert wird, und wenn die Maßnahmen zur Verkürzung der Kontaktzeit zwischen Sauerstoff und Stickstoffmonoxid korrekt durchgeführt werden. Übersteigt die NO₂-Konzentration während der Behandlung 1 ppm, müssen Stickstoffmonoxidosis und/oder FiO₂ verringert werden. Empfehlungen zur NO₂-Überwachung sind Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

Stickstoffmonoxid-Donatoren wie Nitroprussidnatrium oder Nitroglyzerin können das Risiko einer Methämoglobinämie möglicherweise erhöhen. Stickstoffmonoxid wurde bislang mit Dopamin, Dobutamin, Steroiden, Surfactant und Hochfrequenzbeatmung sicher eingesetzt.

Experimentelle Studien deuten darauf hin, dass Stickstoffmonoxid und Stickstoffdioxid chemisch mit Surfactant und/oder oberflächenaktiven Proteinen reagieren können, ohne allerdings die klinischen Konsequenzen zu bestimmen.

Es besteht ein erhöhtes Risiko von Methämoglobinbildung, wenn Arzneimittel mit bekannter Tendenz zur Erhöhung der Methämoglobinkonzentration (z. B. Alkylnitrate und Sulfamide, Prilocain) gleichzeitig mit Stickstoffmonoxid verabreicht werden.

Substanzen, die zur Erhöhung der Methämoglobinkonzentration führen könnten, sollten während der Behandlung mit inhaliertem Stickstoffmonoxid mit Vorsicht angewendet werden.

Die vorliegenden Daten legen additive Wirkungen von inhaliertem Stickstoffmonoxid mit anderen, über cGMP- oder cAMP-Systeme (Phosphodiesterase-Hemmer, Prostacyclin(PGI₂)...) wirkenden Vasodilatoren nahe, die einen Einfluss auf pulmonale Vasodilator-Effekte und die rechtsventrikuläre Funktion haben.

Aus diesem Grund sollte die Verabreichung von Stickstoffmonoxid in Kombination mit diesen Arzneimitteln nur unter größter Vorsicht erfolgen.

Eine mögliche Synergie zwischen der antiaggregierenden Wirkung auf Blutplättchen von Stickstoffmonoxid und Prostazyklin und Analoga wurde vermutet, aber nicht klinisch gezeigt oder nachgewiesen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es gibt keine oder nicht ausreichend Daten über die Verwendung von Stickstoffmonoxid bei Schwangeren.

Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich der reproduktiven Toxizität ungenügend (siehe Abschnitt 5.3).

VasoKINOX wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Stickstoffmonoxid oder Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die Exkretion von VasoKINOX in Milch wurde nicht an Tieren untersucht.

Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss entschieden werden, ob das Stillen oder die VasoKINOX-Therapie beendet werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Behandlung für die Frau abgewogen werden muss.

Fertilität:

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

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

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Ein plötzlicher Abbruch der Anwendung von inhaliertem Stickstoffmonoxid kann Rebound-Reaktionen bewirken. Rebound-Reaktionen sind die häufigsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit dem klinischen Einsatz von VasoKINOX. Rebound-Reaktionen können in den frühen wie in den späteren Stadien der Behandlung beobachtet werden.

Tabelle der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß MedDRA-Konvention angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	selten	Sehr selten	Nicht bekannt
--------------------------	--------------------	---------------	---------------------	---------------	--------------------	----------------------

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie ^a	-	Methämoglobinämie ^a	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	-	-	-	Kopfschmerzen ^c Schwindel ^c
Herzerkrankungen	-	-	-	-	-	Bradykardie ^b (nach abruptem Therapieabbruch)
Gefäßerkrankungen	-	Hypotonie ^{a,b,d}	-	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	Atelektasen ^a	-	-	-	Hypoxie ^{b,d} Dyspnoe ^c Engegefühl in der Brust ^c Trockener Hals ^c

a: Erkannt im Rahmen von klinischen Studien.

b: Erkannt im Rahmen der Überwachung des Arzneimittels nach Zulassung.

c: Erkannt im Rahmen der Überwachung des Arzneimittels nach Zulassung bei medizinischem Fachpersonal nach versehentlicher Exposition.

d: Daten aus Anwendungsbeobachtungen (PMSS), Wirkungen, die mit dem plötzlichen Absetzen des Arzneimittels und/oder mit Versagen des Verabreichungssystems im Zusammenhang stehen. Schnelle Rebound-Effekte wie verstärkte pulmonale Vasokonstriktion und Hypoxie nach plötzlichem Absetzen der inhalierten Stickstoffmonoxid-Therapie wurden berichtet, die zu einem Herz-Kreislauf-Kollaps führten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Inhalationsbehandlung mit 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:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von VasoKINOX führt zu einem Anstieg der Methämoglobin- und NO₂-Konzentrationen. Eine hohe NO₂-Konzentration kann akute Lungenverletzungen verursachen und in

einigen Fällen wurde von Lungenödemen nach der Inhalation hoher Konzentrationen von Stickstoffmonoxid berichtet.

Vorgehensweise bei versehentlicher Überdosierung:

- symptomatische Behandlung von Atemstörungen
- Dauert eine Methämoglobinämie trotz Reduzierung oder Abbrechen der Therapie weiter an, kann je nach klinischem Zustand des Patienten mit intravenösem Vitamin C oder Methylenblau oder einer Bluttransfusion behandelt werden.
- Vorgehensweise im Fall einer starken Inhalation aufgrund versehentlicher Lecks:
- ärztliche Beobachtung über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden
- Bei atemungsbedingten Störungen ist eine symptomatische Behandlung erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel für den Respirationstrakt
ATC Code: R07AX01.

Wirkmechanismus

Stickstoffmonoxid wird von vielen Körperzellen, unter anderem auch von den Zellen des Gefäßendothels, gebildet.

Es führt zur Lockerung der glatten Gefäßmuskulatur und zur anschließenden Vasodilatation, indem es an die Hämeinheit der zytosolischen Guanylat-Zyklase bindet und so die Guanylatzyklase aktiviert, was einen Anstieg der intrazellulären Konzentrationen von zyklischem Guanosin-3',5'-Monophosphat (GMPc) zur Folge hat. Eine erhöhte GMPc-Konzentration in den Blutplättchen könnte für die Hemmung der Blutplättchenaggregation verantwortlich sein.

Pharmakodynamische Wirkungen

Aufgrund seiner kurzen Lebensdauer zeigt inhaliertes Stickstoffmonoxid eine selektive Wirkung auf den arteriellen Lungenkreislauf. Das Hämoglobin, das in der Nähe dieses Diffusionspunktes durch die alveolokapilläre Membran fließt, ist für seine Deaktivierung verantwortlich.

VasoKINOX führt zu einer Verringerung des pulmonalvaskulären Widerstands und ist nur dann wirksam, wenn in den ventilierten Bereichen der Lunge eine Vasokonstriktion vorhanden ist. Es verbessert die arterielle Oxygenierung durch eine Umverteilung des pulmonalen Blutflusses aus den nicht ventilierten Lungenbereichen mit einem niedrigen Ventilations-Perfusions-Quotient (V/Q) zu ventilierten Bereichen, wodurch der Shunt-Effekt verringert wird. Die Wirkung des Stickstoffmonoxids hängt von der alveolären Rekrutierung ab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei unreifen Neugeborenen, die nach einer Schwangerschaftsdauer von unter 34 Wochen entbunden wurden, konnte kein Nutzen von inhaliertem NO nachgewiesen werden. Dies kann auf die mit der Unreife verbundenen Komplikationen zurückzuführen sein.

Die Wirksamkeit von Inhaliertem NO wurde bei Neugeborenen mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz, die nach einer Schwangerschaftsdauer von ≥ 34 Wochen entbunden wurden, in kontrollierten, randomisierten klinischen Studien nachgewiesen.

Die Wirksamkeit von inhaliertem Stickstoffmonoxid bei Neugeborenen mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz unterschiedlicher Genese wurde untersucht. Bei Neugeborenen mit persistierender pulmonaler Hypertonie führte inhaliertes Stickstoffmonoxid zu einer Verbesserung der Oxygenierung und Verminderung des Bedarfs an extrakorporaler Membranoxygenierung.

Es wurde eine Meta-Analyse von 14 randomisierten Studien an reifen und nahezu reifen Neugeborenen mit hypoxisch-respiratorischer Insuffizienz durchgeführt.

Eine signifikante Wirkung im Sinne einer Verringerung des Bedarfs an extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) (relatives Risiko 0,63, 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,54, 0,75) (n=810) wurde beobachtet.

Es wurden die Oxygenierungsparameter aus 6 Studien dieser Meta-Analyse berichtet. Nach einer Behandlungsdauer von 30 bis 60 Minuten war der Oxygenierungsindex bei der iNO-Gruppe (gewichtete mittlere Differenz: 9,59, 95 % CI -12,50, -6,68) signifikant niedriger. Der PaO₂-Wert 30 bis 60 Minuten nach der Behandlung war in der iNO-Gruppe signifikant höher (gewichtete mittlere Differenz: 45,5 mmHg, 95 % CI 34,7, 56,3) (n=699). Bei ca. 50 % der Neugeborenen, die iNO erhielten (n=698), kam es zu einer Verbesserung der Oxygenierung.

Häufig werden bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen, eine pulmonale Hypertonie und ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand beobachtet, meist nach der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine. Dies ist auf eine pulmonale Vasokonstriktion zurückzuführen, die durch mehrere Ereignisse wie z. B. eine entzündliche Reaktion auf eine Operation verursacht wird. Ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand kann zu einer rechtsventrikulären Herzinsuffizienz führen. Es ist gut belegt, dass die Inhalation von Stickstoffmonoxid den Gefäßwiderstand verringert und den erhöhten pulmonalarteriellen Druck abschwächt und dadurch zu einem Anstieg der rechtsventrikulären Auswurfraction führt. Diese Wirkungen können den hämodynamischen Status stabilisieren und die Oxygenierung verbessern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Stickstoffmonoxid wird nach dem Einatmen auf systemischem Wege verteilt. Der größte Teil passiert die Alveolokapilläre Membran und bindet an Hämoglobin mit einer Sauerstoffsättigung zwischen 60 % und 100 %. Bei dieser Sauerstoffsättigung bindet Stickstoffmonoxid vorwiegend an das Oxyhämoglobin, wodurch Methämoglobin und Nitrate gebildet werden. Bei niedriger Sauerstoffsättigung bindet Stickstoffmonoxid an Desoxyhämoglobin, wodurch ein Zwischenprodukt, das Nitrosylhämoglobin, gebildet wird, das in Gegenwart von Sauerstoff in Stickoxide und Methämoglobin umgewandelt wird. Stickstoffmonoxid reagiert mit Sauerstoff und Wasser und bildet Stickstoffdioxid und Nitrite, die mit dem Oxyhämoglobin reagieren und Methämoglobin und Nitrate bilden. Die hauptsächlichen Metabolite von Stickstoffmonoxid, die in den systemischen Kreislauf eintreten, sind also Methämoglobin und Nitrate.

Nitrate werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, während Methämoglobin in wenigen Stunden von endogenen Reduktasen zu Hämoglobin umgewandelt wird. Die mit dem Urin ausgeschiedenen Nitrate machen über 70 % des eingeatmeten Stickstoffmonoxids aus.

Die Methämoglobinverteilung wurde an Neugeborenen mit Lungenfehlfunktionen als Funktion von Zeit und der verabreichten Stickstoffmonoxidkonzentration untersucht. Die Konzentration von Methämoglobin steigt während der ersten 8 Stunden der Verabreichung. Der durchschnittliche Methämoglobinspiegel bleibt unter 1% in der Placebogruppe sowie in den Gruppen mit Exposition von NO 5ppm und 20ppm, erreicht jedoch etwa 5% in der 80 ppm Gruppe. Ein Methämoglobinspiegel > 7 % wurde nur bei Patienten, denen 80 ppm verabreicht wurden, in 35% der Gruppe, erreicht.

Bei diesen 13 Patienten lag die durchschnittliche Zeit um den Höchstwert an Methämoglobin zu erreichen bei 10 ± 9 (SD) Stunden (median, 8 Stunden), mit Ausnahme eines Patienten, der nach 40 Stunden die 7 % nicht überschritt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die größte Toxizität in nicht-klinischen Safety - Studien zeigt sich in funktionalen Lungenfunktionsstörungen in Kombination mit Methämoglobinämie, welche als biologischer Toxizitätsmarker für NO verwendet werden kann.

Aufgrund fehlender formaler pharmakokinetischer Korrelationsstudien ist es nicht möglich anhand interspeziesvergleiche eine Sicherheitsspanne festzulegen.

Stickstoffmonoxid in neugeborenen/juvenilen Ratten, behandelt vom Tag 2 bis Tag 29 mit 100 ppm zeigte keinerlei Toxizität im Hinblick auf die postnatale Entwicklung, einschließlich der Fortpflanzungsfähigkeit. Es wurden keine weiteren Reproduktionstoxizitätsstudien durchgeführt. In einer Reihe von Genotoxizitätstests wurde in einigen in-vitro-Testsystemen ein mutagenes Potential von

Stickstoffmonoxid nachgewiesen, wahrscheinlich durch Peroxynitrite und Sauerstoffderivaten erzeugt durch Oxidation von NO. *In-vivo* wurden keine klastogenen Wirkungen gefunden.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Alle Ausrüstungsteile, einschließlich Anschlüsse, Schläuche und Leitungen, die zur Verabreichung des Stickstoffmonoxids verwendet werden, müssen aus Materialien bestehen, die mit dem Gas kompatibel sind. Als metallisches Material kann nur Edelstahl empfohlen werden. Zu den Polymeren, die für die Verwendung in Systemen zur Verabreichung von Stickstoffmonoxid getestet wurden und verwendet werden können, gehören Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP).

In Anwesenheit von Sauerstoff reagiert Stickstoffmonoxid schnell zu NO₂, siehe Abschnitt 4.5.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Installation eines Stickstoffmonoxid-Leitungssystems mit einer zentralen Installation mit zentral gelagerten Druckbehältnissen und festen Schläuchen und Anschlüssen neben dem Patientenbett ist verboten.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerung in der Apothekenabteilung

Die Druckbehältnisse sind in einem sauberen, gut belüfteten, verschlossenen Raum zu lagern, der nur für die Aufbewahrung medizinischer Gase bestimmt ist. In diesem Aufbewahrungsort ist ein spezieller Platz für die Lagerung von VasoKINOX-Druckbehältnissen vorzusehen. Diese sollten trocken und so gelagert werden, dass Beschädigungen und Umfallen verhindert werden. Sie müssen fern von brandfördernden und/oder brennbaren Substanzen aufbewahrt werden.

Lagerung in der medizinischen Abteilung

Das Druckbehältnis ist an einem Ort aufzustellen, der mit entsprechendem Material ausgestattet ist, um das Druckbehältnis aufrechtstehend zu befestigen. Das Druckbehältnis muss vor Beschädigung und Umfallen sowie Feuchtigkeit geschützt und von Wärme- oder Zündquellen sowie brandfördernden und/oder entflammaren Materialien ferngehalten werden.

Transport des Druckbehältnisses

Die Druckbehältnisse sind mit den entsprechenden Vorrichtungen (mit Ketten, Absperrungen oder Ringen ausgestatteter Rollwagen) zu transportieren, um sie vor Beschädigung oder Umfallen zu schützen. Bei der Überführung von Patienten, die mit Stickstoffmonoxid behandelt werden, in ein anderes Krankenhaus oder eine andere Abteilung sind die Druckbehältnisse so zu befestigen, dass sie aufrecht stehen und nicht umfallen können. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Befestigung des Druckreglers geschenkt werden, um das Risiko einer versehentlichen Beschädigung zu vermeiden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Druckbehältnisse haben ein geometrisches Volumen von 2 Litern und 11 Litern gefüllt mit einem Druck von 200 bar.

Die Druckbehältnisse bestehen aus einer Aluminiumlegierung und haben einen weißen Körper und eine aquamarinblaue Schulter.

Sie sind mit einem Restdruckventil aus Edelstahl mit spezifischem Anschluss ausgestattet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Vermeidung von Unfällen müssen folgende Anweisungen unbedingt eingehalten werden:

- Der einwandfreie Zustand der Ausrüstung muss vor Gebrauch überprüft werden.
- Die Druckbehältnisse müssen mit Ketten oder Haken im Ständer befestigt werden, damit sie nicht umfallen können.
- Das Ventil nicht abrupt öffnen: langsam und vollständig entgegen dem Uhrzeigersinn öffnen, dann eine Vierteldrehung im Uhrzeigersinn drehen.
- Ein Druckbehältnis, dessen Ventil nicht durch eine Kappe oder eine Hülle geschützt ist, darf nicht transportiert werden.
- Es sollte ein spezieller Anschluss gemäß ISO 5145 verwendet werden: Nr. 29 spezifisch für NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- Es sollte ein Druckregler benutzt werden, der zumindest für das Eineinhalbfache des Arbeitsdrucks der Gasflasche (200bar) zugelassen ist.
- Der Druckregler/Durchflussmesser sollte vor jedem neuen Gebrauch mit der Stickstoffmonoxid/Stickstoff-Mischung gespült werden.
- Ein defektes Ventil darf nicht repariert werden.
- Der Druckregler/Durchflussmesser darf nicht mit einer Zange angezogen werden, weil dadurch die Dichtung zerstört und das Verabreichungsgerät beschädigt werden kann.
- Ausgeatmete Gase sind ins Freie abzuleiten (Dabei sind Orte zu vermeiden, an denen sie akkumulieren könnten). Vor Gebrauch ist sicherzustellen, dass der Raum ein geeignetes Lüftungssystem hat, damit die Gase im Fall eines Unfalls oder Lecks abgeführt werden können.
- Da Stickstoffmonoxid farb- und geruchlos ist, wird empfohlen, in allen Räumen, in denen es verwendet oder gelagert wird, ein Detektionssystem zu benutzen.
- Expositionsgrenzen für das Personal (siehe Abschnitt 4.2: Dosierung und Verabreichungsweg)

Die Installation eines Stickstoffmonoxid -Leitungssystems mit einer Versorgungsstation für Gasflaschen, festen Netzen und Terminals ist untersagt.

Anweisung für die Entsorgung der Druckbehältnisse:

Leere Druckbehältnisse nicht wegwerfen. Sie werden vom Hersteller zurückgenommen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AIR LIQUIDE *Santé* INTERNATIONAL

75 Quai d'Orsay

75007 Paris Cedex 07

Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.:137734

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.06.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.03.2018

10. STAND DER INFORMATION

07.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptpflichtig, wiederholte Abgabe verboten, Abgabe gemäß §59 Abs. 8 AMG.