

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER:

NOXAP 800 ppm Mol/Mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet
Wirkstoff: Stickoxid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist NOXAP und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Verabreichung von NOXAP beachten?
3. Wie wird NOXAP verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NOXAP aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST NOXAP UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

NOXAP ist ein Gasgemisch, das zur Inhalation eingesetzt wird.

NOXAP ist ein druckverdichtetes Gas zur medizinischen Anwendung, das aus einem Gasgemisch mit 800 ppm Mol/Mol Stickoxid besteht.

Einsatzgebiete von NOXAP

NOXAP darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Es darf ausschließlich im Krankenhaus eingesetzt werden. NOXAP ist unter folgenden Bedingungen anzuwenden:

1. Bei Neugeborenen mit Sauerstoffmangel im Blut (hypoxämische Ateminsuffizienz) aus diversen Gründen.

NOXAP verbessert die Oxygenation und reduziert die Notwendigkeit eines extrakorporalen Kreislaufs.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER VERABREICHUNG VON NOXAP BEACHTEN?

NOXAP darf in folgenden Situationen nicht angewendet werden:

- Neugeborene mit bekannter Abhängigkeit von einem Rechts-Links-Blut-Shunt oder einem signifikanten Links-Rechts-Shunt.
- Patienten mit angeborenem oder erworbenem Mangel an Methämoglobinreduktase (MetHb-Reduktase) oder Glukose-6-phosphat-dehydrogenase (G6PD).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von NOXAP ist erforderlich:

- Bei Patienten mit linksventrikulärer Fehlfunktion kann NOXAP zu Herzinsuffizienz und Lungenödem führen.

Bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Sauerstoff: Wenn Sauerstoff vorhanden ist, oxidiert Stickoxid sehr schnell und produziert Substanzen, die giftig für die Lungen sind. Um diese Situation zu vermeiden, erfolgt eine kontinuierliche Überwachung während der NOXAP-Therapie.

Stickoxidspender: Herzmittel wie Nitroprussid-Natrium und Nitroglyzerin können die Wirkung von NOXAP verstärken und damit das Risiko für eine Methämoglobinämie erhöhen.

Arzneimittel, die die Konzentration von Methämoglobin erhöhen: Wenn Arzneimittel wie Alkylnitrate, Sulfonamide und Prilocain zusammen mit Stickoxid verabreicht werden, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Methämoglobinämie.

Es wurde über Synergieeffekte bei der Verabreichung von gefäßverengenden Mitteln (Almitrin, Phenylephrin), Prostacyclin- und Phosphodiesterase-Hemmern berichtet, ohne dass die Nebenwirkungen sich verstärkten.

Inhaliertes Stickoxid wurde gleichzeitig mit Tolazolin, Dopamin, Dobutamin, Norepinephrin, Steroiden und Surfactants verabreicht, ohne dass Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet wurden.

Der Arzt entscheidet, ob NOXAP zusammen mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden darf, und wird die Behandlung genau überwachen.

Schwangerschaft und Stillzeit

NOXAP darf nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden. Es sind schädliche Auswirkungen zu erwarten, da Methämoglobin dem Fötus abträglich ist und Stickoxid genschädigendes Potenzial aufweist, das strukturelle DNA-Veränderungen auslöst.

Auch der passive Kontakt mit Stickoxid während Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen ist zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine negativen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berichtet.

3. WIE WIRD NOXAP VERABREICHT?

NOXAP darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Es darf ausschließlich im Krankenhaus eingesetzt werden.

NOXAP wird über ein spezielles System inhaliert, das die Lungen mit der verordneten Stickoxidkonzentration versorgt, indem NOXAP mit einer Mischung aus Sauerstoff und Luft verdünnt wird.

Ihr Arzt bestimmt die Dosierung und Dauer der NOXAP-Therapie.

Wenn Sie mehr NOXAP inhalieren, als Sie sollen, löst das Abgabesystem ein Warnsignal aus. Verständigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, Apotheker oder den Giftnotruf (070/245.245). Ihr Arzt wird dann die Verabreichung von NOXAP reduzieren oder stoppen und über eine angemessene Weiterbehandlung entscheiden.

Wenn Sie die Verabreichung von NOXAP abbrechen

Zum Ende der Behandlung wird Ihr Arzt die NOXAP-Dosierung reduzieren.

Die NOXAP-Therapie darf nicht abrupt unterbrochen werden, da die Lungen sich wieder der normalen Sauerstoffkonzentration in der Luft anpassen müssen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Produkts haben, fragen Sie Ihren Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann NOXAP Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Ihr Arzt wird jegliche Nebenwirkungen feststellen und genau überwachen. Es ist nicht wahrscheinlich, dass Sie diese Nebenwirkungen erleiden werden.

Störungen des Blutsystems

- Eine erhöhte Stickoxidkonzentration im Blut birgt das Risiko für eine Methämoglobinämie. In diesem Fall kann die Fähigkeit des Bluts, Sauerstoff zu transportieren, herabgesetzt werden. Wenn dies passiert, wird Ihr Arzt sofort die Stickoxid-Dosierung verringern, damit das Blut wieder seine normale Fähigkeit zum Sauerstofftransport zurückerlangt. Bei Kindern oder bei einem Mangel des Methämoglobin-Reduktaseenzym kann sich dieses Risiko erhöhen. Die Bildung von Methämoglobin > 5 % bei Konzentrationen des inhalierten Stickoxids von < 20 ppm ist sehr selten (< 1/10.000)
- *Blutungszeit*: In einer präklinischen Studie wurde festgestellt, dass inhaliertes Stickoxid die Blutungszeit verlängert. In kontrollierten klinischen Studien wiederum konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Behandlungsgruppe bezüglich hämorrhagischer Komplikationen nachgewiesen werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- *Zu geringes Ansprechen* auf die Behandlung wird in 30 bis 45 % der Fälle beobachtet.
- Bei niedrigen therapeutischen Dosierungen (< 20 ppm) des inhalierten Stickoxids sind eine signifikante Erhöhung der NO₂-Werte sowie Nachweise klinischer Toxizität durch NO₂ sehr seltene (< 1/10.000) Komplikationen.
- Eine abrupte Unterbrechung der Therapie mit inhaliertem Stickoxid führt sehr häufig (> 1/10) zu einem prompten Rebound-Effekt in Form intensiver pulmonaler Vasokonstriktion und Hypoxämie. .

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST NOXAP AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen **NOXAP** nach dem auf dem Gaszylinder-Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Alle Vorschriften zur Handhabung von Druckgaszylindern müssen befolgt werden.

Die Lagerung muss vom Fachpersonal im Krankenhaus kontrolliert werden. Gaszylinder sind in gut durchlüfteten Räumen oder in belüfteten Schuppen aufzubewahren, wo sie gegen Regen und direkte Sonneneinstrahlung geschützt sind.

Gaszylinder müssen vor Erschütterungen, Stürzen, Oxidation und entflammbar Materialien, Feuchtigkeit, Hitzequellen und Zündfunken geschützt werden.

Aufbewahrung in der pharmazeutischen Abteilung

Die Gaszylinder müssen an einem Platz aufbewahrt werden, an dem nur medizinische Gase lagern und der gut durchlüftet, sauber und abschließbar ist. An diesem Platz sollte es eine separate, spezielle Stelle für die Aufbewahrung von Stickoxid-Zylindern geben.

Aufbewahrung in der medizinischen Abteilung

Die Gaszylinder müssen an einem Platz aufbewahrt werden, an dem es eine Vorrichtung gibt, in der die Zylinder aufrecht stehen können.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was NOXAP enthält

NOXAP besteht aus einer Kombination von Gasen.

- Der Wirkstoff ist Stickoxid 800 ppm Mol/Mol.
- Der sonstige Bestandteil ist Stickstoff.

Wie NOXAP aussieht und Inhalt der Packung

NOXAP ist ein druckverdichtetes Gas zur medizinischen Anwendung.

NOXAP wird in Hochdruck-Gaszylindern aus Aluminium oder Aluminium mit einer äußeren Elastomerbeschichtung gelagert. Das Ventil, das den Gaszylinder verschließt, besteht aus Edelstahl. Die Gaszylinder gibt es in den Größen 5 Liter, 10 Liter, 20 Liter und 40 Liter.

NOXAP wird als Gas mit einem Druck von 200 bar in diese Gaszylinder gefüllt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

<i>Packungsgrößen (Liter)</i>	<i>Fülldruck (bar)</i>	<i>Menge der Mischung 800 ppm NO/N₂ in Litern</i>	<i>Menge der Mischung 800 ppm NO/N₂ in Kubikmetern</i>
5	200	945	0.945
10	200	1890	1.890
20	200	3780	3.780
40	200	7560	7.560

Der Farbcode der Zylinder besteht aus einer türkisblauen Schulter und weißem Zylinderkörper.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Air Products N.V.
Waversesteenweg 1789
1160 Brussel
Belgien

Hersteller:

S.E. de CARBUROS METÁLICOS S.A.
C/ Aragón 300, 08009-Barcelona
Spanien

Zulassungsnummern : BE355643

Verkaufsabgrenzung : Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Belgien: NOXAP 800ppm mol/mol, medicinaal gas, samengeperst

Niederlande: NOXAP 800ppm mol/mol, medicinaal gas, samengeperst

Frankreich: NOXAP 800 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé

Portugal: NOXAP 800 ppm mol/mol, gás medicinal, comprimido

Tschechische Republik: NOXAP 800 ppm mol/mol, medicínální plyn, stlačený

Deutschland : NOXAP 800 ppm Mol/Mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

Vereinigtes Königreich: NOXAP 800 ppm mol/mol, medicinal gas, compressed

Spanien: NOXAP 800 ppm moles/mole, gas medicinal comprimido

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im 12/2009.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

-ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS-

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NOXAP 800 ppm Mol/Mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Stickoxid (NO) 800 ppm Mol/Mol

Stickoxid (NO) 0,8 ml in Stickstoff (N₂) 999,2 ml

Ein bei 200 bar befüllter 5-Liter-Zylinder enthält 945 Liter (= 0,945 m³) druckverdichtetes Gas bei 1 bar und 15 °C

Ein bei 200 bar befüllter 10-Liter-Zylinder enthält 1890 Liter (= 1,890 m³) druckverdichtetes Gas bei 1 bar und 15 °C

Ein bei 200 bar befüllter 20-Liter-Zylinder enthält 3780 Liter (= 3,780 m³) druckverdichtetes Gas bei 1 bar und 15 °C

Ein bei 200 bar befüllter 40-Liter-Zylinder enthält 7560 Liter (= 7,560 m³) druckverdichtetes Gas bei 1 bar und 15 °C

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Medizinisches Gas, druckverdichtet.

Geruchs- und farbloses Gas.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Neugeborenen \geq 34 Wochen Schwangerschaft mit hypoxämischer Ateminsuffizienz, die von klinischen oder echokardiografischen Nachweisen für einen pulmonalen Hochdruck begleitet wird, um die Oxygenation zu verbessern und die Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenation zu verringern.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Stickoxid darf nur von einem Arzt verordnet werden, der für die Anwendung von Stickoxid qualifiziert ist, und nur von erfahrenem Personal verabreicht werden, das in der Anwendung von Stickoxid geschult ist.

Dosierung

Die Dosierung wird je nach Gesundheitszustand des Patienten festgelegt.

Die maximale empfohlene Dosis NOXAP beträgt 20 ppm, und diese Dosis darf nicht überschritten werden.

Neugeborene

NOXAP sollte erst eingesetzt werden, nachdem die Atemunterstützung optimiert wurde. NOXAP sollte bei beatmeten Säuglingen eingesetzt werden, die voraussichtlich > 24 Stunden Unterstützung benötigen.

Verbesserung des Ansprechens auf NOXAP Bei einer hypoxämischen Ateminsuffizienz ist es erforderlich, eine optimale alveoläre Beteiligung durch die Anpassung von Druck und Volumen des Atemzugs, den Einsatz von Surfactants, eine hohe Beatmungsfrequenz und eine Beatmung mit Überdruck am Ende des Ausatmens sicherzustellen.

– Neugeborene \geq 34 Wochen Schwangerschaft: Die maximale empfohlene Dosis NOXAP beträgt 20 ppm, und diese Dosis darf nicht überschritten werden. Mit der Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden. In den ersten 4 bis 24 Stunden der Therapie muss die Dosis schrittweise auf 5 ppm oder weniger reduziert werden. Die Titration erfolgt je nach Bedarf des einzelnen Patienten, wobei die klinischen Parameter (Oxygenation, arterieller pulmonaler Druck) innerhalb der gewünschten Grenzen bleiben müssen. Die Therapie mit inhaliertem Stickoxid muss so lange fortgesetzt werden, bis sich bei dem Neugeborenen eine Verbesserung der Oxygenation zeigt, d. h., dass die Fraktion des inhalierten Sauerstoffs auf unter 60 % ($\text{FiO}_2 < 0,60$) reduziert wird.

Die Therapie kann so lange fortgesetzt werden, bis die Sauerstoff-Untersättigung beseitigt und der Patient bereit für eine schrittweise Absetzung der NOXAP-Therapie ist. Die Dauer der Therapie sollte so kurz wie möglich sein. Die Dauer variiert, aber üblicherweise beträgt sie weniger als 4 Tage. Wenn der Patient nicht auf das inhalierte Stickoxid anspricht, siehe Abschnitt 4.4.

Weitere Informationen für besondere Patientengruppen

Es gibt keine relevanten Informationen zur Dosierungsanpassung für besondere Patientengruppen wie Nieren- oder Leberinsuffizienz. Trotzdem wird empfohlen, bei diesen Patientengruppen besondere Vorsicht walten zu lassen.

Entwöhnung

Die Verabreichung von NOXAP darf nicht abrupt unterbrochen werden, da sonst das Risiko eines Rebound-Effekts besteht. Die NOXAP-Therapie sollte nur beendet werden, wenn die klinischen Symptome, die der Anlass für die Anwendung waren, sich auf zufriedenstellendem Niveau stabilisiert haben. In Fällen von hypoxämischer Ateminsuffizienz muss die Notwendigkeit einer assistierten Beatmung (FiO_2 und PEEP) deutlich verringert sein oder die Behandlungsdauer 96 Stunden überschritten haben.

Wenn entschieden wurde, die Therapie mit inhaliertem Stickoxid abzusetzen, muss die Dosis über eine Dauer von 30 Minuten bis einer Stunde auf 1 ppm gesenkt werden.

Wenn bei einer Verabreichung von NOXAP in der Dosis von 1 ppm keine Veränderung der Oxygenation festzustellen ist, wird der FiO_2 um 10 bis 20 % erhöht und die Verabreichung von NOXAP gestoppt. Der Patient muss sorgfältig auf jegliche Anzeichen von Hypoxämie beobachtet werden. Wenn die Oxygenation um mehr als 20 % abfällt, muss die NOXAP-Therapie in einer Dosis von 5 ppm wieder aufgenommen werden. Der Abbruch wird 12 bis 24 Stunden erneut versucht. Wenn die NOXAP-Therapie nach 4 Tagen nicht abgesetzt werden kann, muss das Neugeborene einer gründlichen Untersuchung nach begleitenden Erkrankungen unterzogen werden.

Art der Anwendung

Die Form der Verabreichung von NOXAP kann das Toxizitätsprofil des Arzneimittels verändern. Die Anweisungen zur Verabreichung müssen eingehalten werden.

Stickoxid wird den Patienten üblicherweise durch Inhalation über eine maschinelle Beatmung verabreicht, nachdem es mit einer Mischung aus Sauerstoff und Luft verdünnt wurde. Hierfür ist ein Stickoxid-Verabreichungsgerät einzusetzen, das von der EU für den klinischen Einsatz zugelassen ist (CE-Kennzeichen). Die direkte endotracheale Verabreichung ohne Verdünnung ist kontraindiziert, weil ein Läsionsrisiko besteht, wenn das Gas mit den Schleimhautmembranen in Kontakt kommt.

NO muss vorschriftsmäßig mit anderen Gasen im Beatmungskreislauf vermischt werden. Es ist ratsam, die Kontaktzeit von Stickoxid und Sauerstoff im Einatemungskreislauf so kurz wie möglich zu halten, um das Risiko für die Bildung toxischer Oxidationsprodukte im inhalierten Gas zu begrenzen. Deswegen wird empfohlen, die Verdünnung des Stickoxids erst im Inspirationsschlauch des Beatmungszyklus oder über

dem Y-Stück durchzuführen. Dies sollte mindestens 15 cm vom Mund des Patienten entfernt sein, damit genügend Raum für eine homogene Mischung mit dem Gas aus dem Beatmungssystem vorhanden ist. Wenn NOXAP kontinuierlich verabreicht wird, sollte dies nach dem Anfeuchter und so nah am Patienten wie möglich erfolgen.

Das Verabreichungssystem muss ungeachtet der benutzten Beatmungsgeräte eine konstante Konzentration des inhalierten NOXAP zuführen.

- Wenn Neugeborene kontinuierlich beatmet werden, kann NOXAP über den kontinuierlichen Fluss im Inspirationschlauch des Beatmungszyklus zugeführt werden.
- Wenn Patienten intermittierend beatmet werden, kann ein kontinuierlicher Fluss von NO zu höheren NO₂-Konzentrationen führen, beim Ausatmen des Patienten kann sich eine kleine Menge NO im Inspirationschlauch des Kreislaufs ansammeln und es ist eine Quelle für eine höhere NO-Konzentration und eine geringere FiO₂-Konzentration. Das Stickoxid-Verabreichungssystem muss diese Konzentrationsspitzen bei intermittierenden Beatmungssystemen vermeiden. Hiefür wird eine synchronisierte sequenzielle Verabreichung in der Inspirationsphase empfohlen.

Um Fehler bei der Dosierung zu vermeiden, muss die Konzentration von inhaliertem NOXAP ständig im Inspirationschlauch des Kreislaufs nahe am Patienten und der Spitze des Endotrachealschlauchs reguliert werden. Auch die Konzentration von Stickstoffdioxid (NO₂) und FiO₂ muss an der gleichen Stelle mit einem kalibrierten Überwachungsgerät kontrolliert werden, das ein CE-Kennzeichen trägt.

Die NO₂-Konzentration im inhalierten Gasmisch muss so niedrig wie möglich sein. Wenn die NO₂-Konzentration 0,5 ppm überschreitet, muss die Dosis von NOXAP und/oder FiO₂ reduziert werden, nachdem eine mögliche Fehlfunktion des Verabreichungssystems ausgeschlossen wurde.

Zur Sicherheit des Patienten müssen angemessene Warnmeldungen für NOXAP (± 2 ppm der verordneten Dosis), NO₂ (maximal 0,5 ppm) und FiO₂ ($\pm 0,05$) eingestellt werden.

Wenn eine unerwartete Veränderung in der NOXAP-Konzentration eintritt, muss das Verabreichungssystem auf Fehler überprüft und das Überwachungsgerät neu kalibriert werden.

Der Druck des NOXAP-Gaszylinder muss überwacht werden, damit der Gaszylinder ausgetauscht werden kann, ohne dass die Behandlung unterbrochen oder verändert wird. Es müssen Ersatz-Gaszylinder bereitstehen, um den Zylinder bei Bedarf sofort austauschen zu können.

Falls das System versagt oder die Stromversorgung unterbrochen ist, müssen eine Notstromversorgung und ein Ersatzsystem zur Verabreichung des Stickoxids bereitstehen. Die Stromversorgung der Überwachungsgeräte muss unabhängig von der Funktion des Verabreichungsgeräts sein.

Die NOXAP-Therapie muss für mechanische und manuelle Beatmung sowie beim Transport des Patienten und während Wiederbelebensmaßnahmen verfügbar sein. Der Arzt muss Zugang in der Nähe des Kopfes des Patienten haben, um ein Ersatzsystem für die Stickoxid-Verabreichung zu installieren.

Expositionsgrenzen für Krankenhauspersonal

Die maximale Expositionsgrenze (durchschnittliche Exposition) für Stickoxid bei Krankenhauspersonal ist in Arbeitsschutzverordnungen geregelt und beträgt in den meisten europäischen Ländern 25 ppm über einen Zeitraum von 8 Stunden (30 mg/m³). Der entsprechende Grenzwert für NO₂ beträgt 2-3 ppm (4-6 mg/m³). Wenn man diese Werte auf die Intensivstation überträgt, wo die NO-Inhalation 24 Stunden andauern kann, sollten die NO₂-Werte in der Umgebungsluft vorsichtshalber auf 1,5 ppm begrenzt werden. Die ständige Überwachung der NO₂-Werte in der Umgebungsluft ist obligatorisch.

Überwachung der Bildung von Stickstoffdioxid

Stickstoffdioxid (NO₂) bildet sich sehr schnell in Gasmischen, die Stickoxid und O₂ enthalten.

Stickoxid reagiert mit Sauerstoff und produziert Stickstoffdioxid (NO₂) in unterschiedlichen Mengen, die von der NO- und O₂-Konzentration abhängen. NO₂ ist ein toxisches Gas, das eine Entzündungsreaktion in den Atemwegen auslösen kann. Aus diesem Grund muss die Bildung von Stickstoffdioxid streng überwacht werden.

Direkt vor Beginn der Therapie am Patienten ist es notwendig, die entsprechenden Verfahren durchzuführen, die das NO₂ aus dem System entfernen. Die NO₂-Konzentration muss so niedrig wie

möglich gehalten werden, auf jeden Fall immer < 0,5 ppm. Wenn NO₂ auf > 0,5 ppm ansteigt, muss das Verabreichungssystem auf Fehler überprüft werden, das NO₂-Überwachungsgerät neu kalibriert werden und, wenn möglich, die Dosen von NOXAP und/oder FiO₂ reduziert werden.

Überwachung der Bildung von Methämoglobin (MetHb)

Die Abbauprodukte, die nach dem Einatmen von Stickoxid in den Systemkreislauf gelangen, sind vor allem Methämoglobin und Nitrat. Das Nitrat wird über das Harnsystem ausgeschieden und das Methämoglobin wird durch die Methämoglobin-Reduktase abgebaut.

Bei Neugeborenen ist die Aktivität der MetHb-Reduktase im Vergleich zu Erwachsenen geringer, sodass die Methämoglobin-Konzentration im Blut überwacht werden muss. Der MetHb-Spiegel muss innerhalb von 4 Stunden nach dem Beginn der NOXAP-Therapie mit einem Analysator geprüft werden, der das fetale Hämoglobin korrekt vom MetHb unterscheiden kann. Wenn der MetHb-Spiegel > 2,5 % ist, muss die NOXAP-Dosis verringert werden. Wenn er 5 % übersteigt, muss die Verabreichung von Stickoxid abgebrochen und untersucht werden, ob unterstützende Arzneimittel wie Methylenblau verabreicht werden müssen. Wenn der MetHb-Spiegel während der ersten Messung niedrig ist, kommt es nur selten vor, dass er danach beträchtlich ansteigt. Trotzdem ist es ratsam, die MetHb-Messungen alle 12 bis 24 Stunden zu wiederholen.

4.3 Gegenanzeigen

- Neugeborene mit bekannter Abhängigkeit von einem Rechts-Links-Blut-Shunt oder einem signifikanten Links-Rechts-Shunt.
- Patienten mit angeborenem oder erworbenem Mangel an Methämoglobinreduktase (MetHb-Reduktase) oder Glukose-6-phosphat-dehydrogenase (G6PD).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Exposition während der Therapie mit inhaliertem NOXAP

- Bei Vorbereitung und Einsatz von NOXAP sind Standardvorgehensweisen (SOP) zu befolgen
- Es ist ein Auffangsystem am Beatmungsgerät zu installieren, um das ausgeatmete Gas des Patienten aufzufangen
- Bei der Schulung von Therapeuten im Einsatz von inhaliertem Stickoxid sollten Luftproben genommen werden
- Es gibt mobile Alarmgeräte, die das Personal warnen, wenn die NO- oder NO₂-Werte in der Umgebungsluft über die in den Arbeitsschutzrichtlinien festgelegten Grenzen steigen.

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung eines versehentlichen Gasaustritts aus einem Zylinder und weitere Maßnahmen

Ein spontanes Stickoxid-Leck aus einem Gaszylinder kommt nur sehr selten vor, weil die Kontrollen an den Füllstationen sehr gründlich sind. Ein versehentlicher Gasaustritt aus einem Zylinder kann vorkommen, wenn der Zylinder umfällt und dabei das Ventil so beschädigt wird, dass Gas austritt. Auch dies ist ein Ausnahmefall, da Gaszylinder und Ventil der Norm EN 962 Gasflaschen-Ventilschutzkappen und Tests entsprechen muss. Um das Fallen von Gaszylindern zu vermeiden:

- Das Krankenhauspersonal muss den Gaszylinder immer in aufrechter Position zuverlässig sichern, um zu verhindern, dass er umfällt oder umgestoßen wird.
- Gaszylinder müssen vorsichtig gehandhabt werden, sodass sie keinen Stößen ausgesetzt sind und nicht umfallen.
- Gaszylinder sollten nur mit dafür geeigneten Transportmitteln bewegt werden.

- Wenn aus einem Zylinder versehentlich Gas austritt, sind die NO-Leckagen an ihrer charakteristischen orange-braunen Farbe und einem scharfen, süßlich-metallischen Geruch zu erkennen. Es wird empfohlen, den Raum zu evakuieren und die Fenster zu öffnen.
- In Schränken oder Lagerräumen ohne Fenster sollte eine Belüftung installiert sein, die die Luft direkt nach draußen bläst und einen Unterdruck im Lagerbereich des Zylinders herstellt.
- Es kann sinnvoll sein, in geschlossenen Lagerräumen für NO-Gaszylinder und in Räumen für künstliche Beatmung NO- und N₂-Kontrollsysteme für eine kontinuierliche Überwachung der NO- und N₂-Konzentrationen aufzustellen, die das Personal im Falle eines versehentlichen Gasaustritts warnen. (Stickstoff kann die Umgebungsluft verdrängen und den Sauerstoffgehalt der Atemluft verringern).

Schulung vor Verabreichung des Produkts

Die Mitarbeiter in den Spezialabteilungen und Teams müssen vor der Anwendung in den *Standardvorgehensweisen* (SOP) für den Einsatz von Stickoxid-Verabreichungssystemen angemessen geschult worden sein.

Die wichtigsten Elemente einer solchen Schulung für das Krankenhauspersonal sind:

- Kenntnis der korrekten Methode, um NOXAP-Gaszylinder, das Verabreichungssystem und das Beatmungssystem des Patienten zu konfigurieren und anzuschließen.
- Betrieb
 - Checkliste vor dem Einsatz abarbeiten (Diese besteht aus einer Reihe von Schritten, die direkt vor Therapiebeginn bei jedem Patienten durchgeführt werden müssen, um die korrekte Funktion des Systems sicherzustellen und das NO₂ aus dem System zu entfernen.).
 - Konfiguration des Geräts, das die Stickoxid-Konzentration bestimmt
 - Konfiguration der oberen und unteren Grenzwerte für den Alarm der NO-, NO₂- und O₂-Überwachungsgeräte.
 - Einsatz des manuellen Notfall-Verabreichungssystems
 - Richtige Vorgehensweise für den Austausch des Gaszylinders und die Reinigung des Systems
 - Alarm wegen Geräteversagen
 - Kalibrierung der NO-, NO₂ und O₂-Überwachungsgeräte.
 - Monatliche Prüfprozeduren für das System.

Evaluierung des Therapieansprechens

Bei Neugeborenen > 34 Wochen Schwangerschaft mit hypoxämischer Ateminsuffizienz, die von klinischen oder echokardiografischen Nachweisen für einen pulmonalen Hochdruck begleitet wird, spricht ein Teil der Patienten nicht auf die Therapie mit inhaliertem Stickoxid an. Die Spanne der Nicht-Responder schwankt zwischen 30 und 45 % je nach vorher festgestellten klinischen Werten, die ein Ansprechen wahrscheinlich machen. Die üblichen Indikatoren für das Ansprechen sind ein Anstieg des Oxygenations-Indexes um 20 % und/oder eine Reduzierung des pulmonalen arteriellen Drucks um 20 %. Bei Neugeborenen mit Mekoniumaspirationssyndrom wurde ein schlechteres Ansprechen der Oxygenation berichtet. Auch die Wirksamkeit des inhalierten NO bei Patienten mit angeborener Diaphragmahernie konnte in klinischen Studien nicht nachgewiesen werden.

Wenn das klinische Ansprechen nach 4 bis 6 Stunden NOXAP-Therapie als nicht angemessen bewertet wird, sollten folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:

- Wenn der Zustand des Patienten sich weiter verschlechtert oder nicht verbessert hat, sollte der Einsatz eines Notfallsystems wie eine extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) in Betracht gezogen werden, wenn dies laut definierter und vorab festgelegter Kriterien indiziert und möglich ist. Anhaltend hohe Werte des Oxygenations-Indexes (> 20) oder des alveolar-arteriellen Sauerstoffgradienten (AaO₂ > 600) nach 4-stündiger Therapie mit inhaliertem Stickoxid sind ein Zeichen dafür, dass ein dringender Bedarf für eine ECMO-Therapie besteht. Wenn kein Ansprechen auf die Verabreichung von NOXAP festzustellen ist, muss die Therapie beendet werden. Die Therapie

darf aber nicht abrupt abgebrochen werden, weil dies zu einem Anstieg des pulmonalen arteriellen Drucks (PAP) und/oder einer Verschlechterung der Blutoxygenation (PaO_2) führen kann. Beides kann auch bei Neugeborenen eintreten, die kein offensichtliches Ansprechen auf die NOXAP-Therapie zeigen. Die schrittweise Entwöhnung von inhaliertem Stickoxid muss mit Bedacht erfolgen (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: Entwöhnung).

- Wenn ein Patient in ein anderes Krankenhaus verlegt werden müssen, muss die Versorgung des Patienten mit Stickoxid während des Transport sichergestellt sein, um eine Verschlechterung seines Zustands aufgrund einer plötzlichen Unterbrechung der NOXAP-Therapie zu vermeiden.

Überwachung der Ventrikelfunktion

Bezüglich interventrikulärer oder interatrialer Kommunikation kann die Inhalation von NOXAP aufgrund des gefäßerweiternden Effekts in der Lunge eine Verstärkung des Blutflusses im Links-Rechts-Shunt verursachen.

Bei Patienten mit linksventrikulärer Fehlfunktion kann die Erhöhung des pulmonalen Blutflusses zu Herzinsuffizienz und der Bildung eines Lungenödems führen. In dieser Situation ist die genaue Überwachung der Herzleistung, des linksatrialen Drucks oder des Lungenkapillarverschlussdrucks sehr wichtig. Deswegen wird empfohlen, vor der Verabreichung von Stickoxid eine Katheterisierung der Pulmonalarterie oder eine echokardiografische Untersuchung der zentralen Hämodynamik durchzuführen.

Überwachung der Hämostase

Tierversuche haben gezeigt, dass NO Wechselwirkungen mit der Hämostase zeigen kann, die zu einer Verlängerung der Blutungszeit führen. Die vorliegenden Daten von erwachsenen Menschen sind widersprüchlich. In randomisierten, kontrollierten Studien an Neugeborenen konnte auch kein Anstieg signifikanter hämorrhagischer Komplikationen festgestellt werden

Bei Patienten, die mengenmäßige oder funktionale Anomalien der Thrombozyten aufweisen, eine Störung der Koagulationsfaktoren zeigen oder einer Antikoagulation-Behandlung unterzogen werden, wird während der Verabreichung von NOXAP über mehr als 24 Stunden eine Überwachung der Blutungszeit empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sauerstoff: Wenn Sauerstoff vorhanden ist, oxidiert Stickoxid sehr schnell und bildet Abbauprodukte, die giftig für das Bronchiolarepithel und die Alveolokapillarmembran sind. Stickstoffdioxid (NO_2) ist das hauptsächliche Abbauprodukt. Während der Stickoxid-Therapie mit einem Dosisintervall von < 20 ppm Stickoxid muss die Konzentration von $\text{NO}_2 < 0,5$ ppm bleiben. Wenn die Konzentration von NO_2 zu irgendeinem Zeitpunkt 1 ppm überschreitet, muss die Stickoxid-Dosis sofort reduziert werden. Siehe auch die Informationen zur Überwachung von NO_2 in Abschnitt 4.2.

Stickoxidspender: Einige Bestandteile des Stickoxid wie Nitroprussid-Natrium und Nitroglyzerin haben eine verstärkende Wirkung auf NOXAP, was das Risiko für eine Methämoglobinämie erhöht.

Das Risiko für eine Methämoglobinämie erhöht sich, wenn zusammen mit Stickoxid Arzneimittel verabreicht werden, die die Methämoglobin-Konzentration erhöhen (z. B. Alkylnitrate, Sulphonamide und Prilocain). Deswegen müssen Arzneimittel, die die Methämoglobin-Konzentration erhöhen, während der Therapie mit inhaliertem Stickoxid mit Vorsicht eingesetzt werden.

Es wurde über Synergieeffekte bei der Verabreichung von gefäßverengenden Mitteln (Almitrin, Phenylephrin), Prostacyclin- und Phosphodiesterase-Hemmern berichtet, ohne dass die Nebenwirkungen sich verstärkten.

Inhaliertes Stickoxid wurde gleichzeitig mit Tolazolin, Dopamin, Dobutamin, Norepinephrin, Steroiden und Surfactants verabreicht, ohne dass Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet wurden.

Forschungsstudien lassen vermuten, dass Stickoxid und auch Stickstoffdioxid ohne nachweisliche klinische Auswirkungen chemisch mit dem Surfactant und seinen Proteinen reagieren.

Zwar sind bisher keine kontrollierten Studien durchgeführt worden, aber Wechselwirkungen mit Lebensmitteln sind in den klinischen Studien an Patienten mit längerfristiger ambulanter Verabreichung nicht aufgefallen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Wirkung der Verabreichung von NOXAP bei Schwangeren ist unbekannt. Tierversuche haben liefern keine ausreichende Datenlage (siehe Abschnitt 5.3). Es sind schädliche Auswirkungen zu erwarten, da Methämoglobin dem Fötus abträglich ist und Stickoxid genschädigendes Potenzial aufweist (siehe Abschnitt 5.3), das strukturelle DNA-Veränderungen auslöst. Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

NOXAP sollte nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden, wenn es nicht unbedingt notwendig ist, beispielsweise zur Lebenserhaltung.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, inwieweit die Wirkstoffe von NOXAP in die menschliche Muttermilch abgegeben werden. Es wurden keine Tierversuche zur Abgabe von NOXAP in die Muttermilch durchgeführt. Auch der passive Kontakt mit Stickoxid während Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen ist zu vermeiden.

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

Säuglinge und stationäre Patienten: Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bekannte Gegenanzeigen sind den verschiedenen Systemorganklassen zugeordnet worden. Eine Klassifizierung basierend auf der Häufigkeit des Auftretens ist nicht möglich, weil es hierzu keine strukturierten Studien gibt. Wo es aufgrund der Fachliteratur möglich war, eine angemessene Schätzung der Häufigkeit vorzunehmen, ist dies in der folgenden Übersicht angegeben.

Häufigkeit: sehr häufig ($> 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Methämoglobinämie: Die Entwicklung einer Methämoglobinämie ist dosisabhängig und somit eine häufige Komplikation bei der Inhalation von NO in hohen Konzentrationen. Erhöhte Methämoglobin-Spiegel führen zu Gewebssauerstoffmangel.

Die Bildung von Methämoglobin $> 5\%$ bei Konzentrationen des inhalierten Stickoxids von < 20 ppm ist sehr selten ($< 1/10.000$).

Bei Neugeborenen ist die Aktivität der MetHb-Reduktase geringer und damit das Risiko höher, eine Methämoglobinämie zu entwickeln.

Hämostase: Obwohl präklinische Studien mit Stickoxid an Tieren und In-vitro eine Inhibierung der Thrombozytenaggregation zeigten, hatten klinische Studien an Menschen widersprüchliche Ergebnisse. In kontrollierten klinischen Studien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Behandlungsgruppe bezüglich hämorrhagischer Komplikationen nachgewiesen werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Kein Ansprechen: Die Spanne für zu geringes Ansprechen auf die Therapie schwankt zwischen 30 und 45 % der Fälle.

Bildung von NO₂: Bei hohen NO-Konzentrationen ist die Reaktion von NO mit O₂, bei der NO₂ gebildet wird, sehr schnell. Aber bei den NO-Konzentrationen, wie sie bei der Therapie mit inhaliertem Stickoxid angewandt werden, ist die Reaktion langsam. In Tierversuchen haben erhöhte NO₂-Werte (> 10 ppm) Lungenödem, alveolare Hämorrhagie, Veränderungen in der Aktivität des Lungen-Surfactants, Hyperplasie der alveolaren Zellen, intrapulmonale Ansammlung von Fibrin, Neutrophile und Makrophagen sowie den Tod verursacht. Die Inhalation von NO₂ über einen längeren Zeitraum führt zu einer Degeneration der Interstitialzelle in der Lunge und moderaten emphysematösen Veränderungen. Die Inhalation von 2 ppm NO₂ beim Menschen erhöht die alveolare Permeabilität und die Reaktionsfähigkeit der Atemwege.

Bei niedrigen therapeutischen Dosierungen (< 20 ppm) des inhalierten Stickoxids sind eine signifikante Erhöhung der NO₂-Werte sowie Nachweise klinischer Toxizität durch NO₂ in den meisten klinischen Studien sehr seltene (< 1/10.000) Komplikationen. Die NO₂-Konzentration muss so niedrig wie möglich gehalten werden, auf jeden Fall immer < 0,5 ppm.

Rebound-Effekt: Nach einer abrupten Unterbrechung der Therapie mit inhaliertem Stickoxid treten sehr häufig (> 1/10) Rebound-Effekte in Form intensivierter pulmonaler Vasokonstriktion und Hypoxämie auf, die zu einem Herz- und Atemkollaps führen können.

Das Absetzen von NO nach einer längerfristigen Inhalation kann bei allen Patienten zu einem vorübergehenden pulmonalen Hochdruck für etwa eine Stunde führen.

Es gibt klinische Beobachtungen, dass bei etwa 75 % der Patienten Rebound-Symptome auftreten, wenn nach einer 10- bis 30-stündigen Therapie mit inhaliertem Stickoxid die Stickoxidzufuhr abrupt abgebrochen wird. Die Symptome waren hauptsächlich Veränderungen im Gasaustausch mit einer Reduzierung der Sauerstoffsättigung in unterschiedlichem Ausmaß. Bei einem Drittel der Patienten tritt eine hämodynamische Instabilität ein. Die Reduzierung von PaO₂ wird umso größer, je höher die Konzentration des verabreichten NO war. Eine schrittweise Reduzierung der Stickoxid-Inhalation auf 1 ppm vor dem Absetzen scheint die Reduzierung von PaO₂ zu mindern.

Langfristige Nebenwirkungen: Keine der durchgeführten kontrollierten Studien hat Nachweise für Gegenanzeigen der Therapie erbracht, die zu einer erneuten Krankenhauseinweisung, besonderer medizinischer Behandlung, Lungenentzündungen oder neurologischen Folgen führten.

4.9 Überdosierung

Eine NOXAP-Überdosierung manifestiert sich in einem Anstieg der Methämoglobin- und NO₂-Spiegel.

- **“Symptome und Behandlung”**

Hohe NO₂-Spiegel können eine akute Lungenverletzung verursachen.

Erhöhte Methämoglobin-Spiegel reduzieren die Fähigkeit des Bluts, Sauerstoff in den Kreislauf zu transportieren. In klinischen Studien konnten NO₂-Wert von > 3 ppm oder Methämoglobin-Werte von > 7 % durch eine Reduzierung der Dosis des inhalierten Stickoxids oder durch Absetzen der Verabreichung behandelt werden.

Eine Methämoglobinämie, die nicht auf eine Reduzierung der Dosis oder das Absetzen der Therapie reagiert, kann je nach klinischer Situation intravenös mit Vitamin C, Methylenblau oder einer Bluttransfusion behandelt werden.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Produkte für Beatmungssysteme

ATC-Code: R07AX01

- **Wirkmechanismus**

Stickoxid ist eine Substanz, die von vielen Zellen des Organismus produziert wird.

Stickoxid entspannt die glatten Muskeln der Gefäße, indem es an die Häm-Gruppe der Zytosol-Guanylatcyclase bindet, die Guanylatcyclase aktiviert und den intrazellulären Level des 3'-5'-zyklischen Guanosin-Monophosphat erhöht, was wiederum zur Vasodilatation führt. Die Inhalation von Stickoxid führt zu einer Vasodilatation in der Lunge.

- **Pharmakodynamische Wirkungen**

Die therapeutische Bedeutung von inhaliertem Stickoxid besteht darin, dass es eine selektive Vasodilatation in der Lunge auslöst und dabei minimale systemische kardiovaskuläre Effekte aufweist. Die selektive Vasodilatation von Stickoxid in der Lunge wird durch seine schnelle Inaktivierung bei der Reaktion mit den Häm-Gruppen möglich. Die durchschnittlich Lebensdauer von NO in-vivo beträgt nur einige Sekunden.

Stickoxid erhöht den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) durch Dilatation der Lungengefäße in den besser beatmeten Lungenbereichen und leitet den pulmonalen Blutfluss weg von den Lungenbereichen mit niedrigen V/Q-Indexen (Ventilation/Perfusion) zu Bereichen mit normalen Werten. Studien haben gezeigt, dass die pharmakodynamischen Wirkungen in der Lunge schon bei Konzentrationen von 1 ppm in den Atemwegen eintreten.

- **Wirksamkeit und Unbedenklichkeit**

Klinische Studien haben die Fähigkeit des inhalierten Stickoxids bestätigt, in verschiedenen pathologischen Prozessen den pulmonale Gefäßwiderstand zu senken und die Oxygenation zu erhöhen.

Die Wirksamkeit des inhalierten Stickoxids ist bei Neugeborenen mit hypoxämischer Ateminsuffizienz mit verschiedenen Ätiologien untersucht worden. Bei Neugeborenen mit anhaltendem pulmonalen Hochdruck verbessert die Inhalation von NO die Oxygenation und senkt das Risiko, dass eine Oxygenation durch eine extrakorporale Membran erfolgen muss. Die Metaanalyse randomisierter klinischer Studien hat gezeigt, dass die Inhalation von NO bei Neugeborenen ohne angeborene Diaphragmahernie mit anhaltendem pulmonalen Hochdruck (n = 548) die Notwendigkeit eines ECMO reduziert (relatives Risiko: 0,73; 95% CI: 0,60 bis 0,90) und die Oxygenation verbessert (PaO_2 um durchschnittlich 53,3 mmHg; 95% CI: 44,8 bis 61,4; Oxygenations-Index um durchschnittlich -12,2; 95% CI: -14,1 bis -9,9). Bei Neugeborenen mit hypoxämischer Ateminsuffizienz (n = 989) hat die Metaanalyse ergeben, dass die Inhalation von NO den PaO_2 um 46,4 Torr verbessert im Vergleich zur Kontrollgruppe (95% CI, 34,2, 58,5) und den Oxygenations-Index signifikant um 10,7 im Vergleich zur Kontrollgruppe senkt (95% CI, -14,1, -7,4). Die Inzidenz von Tod oder die Notwendigkeit, eine ECMO einzusetzen, wurde durch die Therapie mit inhaliertem Stickoxid signifikant gesenkt (relatives Risiko 0,72 im Vergleich zur Kontrollgruppe, 95% CI, 0,6, 0,87). Es wurde in beiden Metaanalysen kein Anstieg der Komplikationen aufgrund der Therapie mit inhaliertem Stickoxid beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Stickoxid ist an Erwachsenen erforscht worden.

Im Verdünnungsprozess vor der Verabreichung reagiert Stickoxid chemisch mit Sauerstoff und bildet Stickstoffdioxid, eine für den Körper toxische Substanz.

Stickoxid wird nach der Inhalation systemisch absorbiert. Der Hauptanteil passiert das Lungenkapillarbett, wo es an Hämoglobin bindet, das zu 60 bis 100 % mit Sauerstoff gesättigt ist. Bei diesem Grad an Sauerstoffsättigung bindet Stickoxid vorrangig an Oxyhämoglobin und bildet

Methämoglobin und Nitrat. Bei einer geringen Sauerstoffsättigung kann Stickoxid an Deoxyhämoglobin binden und flüchtiges Nitrosylhämoglobin bilden, das sich beim Kontakt mit Sauerstoff in Stickoxid und Methämoglobin umwandelt. Im pulmonalen System kann Stickoxid an Sauerstoff und Wasser binden und Stickstoffdioxid bzw. Nitrat bilden, die mit dem Oxyhämoglobin interagieren und Methämoglobin und Nitrat bilden. Deswegen sind die Abbauprodukte von Stickoxid, die in den Systemkreislauf gelangen, vor allem Methämoglobin und Nitrat.

Die Bildung von Methämoglobin hängt von der Expositionsdauer und der Konzentration des Stickoxids ab. Die Konzentration von Methämoglobin erhöht sich während der ersten 8 Stunden der Therapie mit inhaliertem Stickoxid. Bei Patienten, die hohe NO-Dosen (80 ppm) erhielten, wurden Methämoglobin-Werte von > 7 % beobachtet.

Nitrat ist als vorrangiges Stoffwechselprodukt von Stickoxid identifiziert worden, das im Harn ausfällt; es repräsentiert > 70 % der inhalierten Stickoxid-Dosis. Die Niere eliminiert das Plasmanitrat in einer ähnlichen Rate wie die Glomerulumfiltration.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Einzeldosis Studien an Nagetieren haben gezeigt, dass die letale Dosis bei etwa 300 ppm Stickoxid oder mehr liegt.

Wiederholungsdosis Studien haben gezeigt, dass Nagetiere eine anhaltende Stickoxid-Exposition von etwa 250 ppm überleben. Todesursache ist eine Anoxie, die wegen des erhöhten Methämoglobin-Spiegels entsteht.

Aus Studien an Hunden kann geschlossen werden, dass die letale Dosis bei einer Stickstoff-Exposition mit etwa 640 ppm über 4 Stunden liegt, während eine Exposition mit 320 ppm Stickoxid nicht tödlich ist.

Bei Tieren, die infolge der Stickoxid-Exposition gestorben sind, wurden Methämoglobin-Spiegel von über 30 % festgestellt. Die Erholung von einer Methämoglobinämie erfolgt sehr schnell; es wurde eine vollständige Erholung in weniger als 24 Stunden beobachtet. Bei Schafen wurde bei einer Exposition mit 80 ppm Stickoxid über 3 Stunden kein Anstieg des Methämoglobins beobachtet.

In biologischem Gewebe kann Stickoxid Peroxinitrit ($\cdot\text{OONO}$) bilden, um mit Superoxid (O_2^-) zu reagieren, einer instabilen Substanz, die das Gewebe durch weitere Redox-Reaktionen schädigen kann.

Außerdem hat Stickoxid eine Affinität zu Metallproteinen und kann auch mit Sulfhydryl-Gruppen (-SH) in Proteinen reagieren, was die Nitrosyl-Zusammensetzungen erhöht. Die klinische Bedeutsamkeit der chemischen Reaktionsfähigkeit von Stickoxid im Gewebe ist unbekannt.

Blutungszeit: In einer Studie an Kaninchen und gesunden menschlichen Probanden wurde festgestellt, dass inhaliertes Stickoxid die Blutungszeit etwa verdoppelt.

Es sind keine Toxizitätsstudien zur Reproduktionsfähigkeit oder Karzinogenese durchgeführt worden.

Mutagenität und Genotoxizität: Verschiedene präklinische Genotoxizitätstests mit Stickoxid zeigen ein positives genschädigendes Potenzial. Teile der Toxizität sind auf Peroxinitrit zurückzuführen. Zwar ließen sich nach einer In-vivo-Exposition keine DNA-Schädigungen an menschlichen Zellen nachweisen, aber präklinische In-vitro- und In-vivo-Studien (Bakterien und Mäuse) haben durch Stickoxid hervorgerufene Veränderungen der Chromosomen ergeben. Dies ist wahrscheinlich auf die Bildung von mutagenen Nitrosaminen, DNA-Veränderungen oder eine Beeinträchtigung des Reparaturmechanismus der DNA zurückzuführen. Die Bedeutung dieser Erkenntnisse für die klinische Anwendung bei Neugeborenen und die möglichen Auswirkungen auf die Keimzellen sind nicht bekannt.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Stickstoff.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Produkten/Geräten/Arzneimitteln gemischt werden.

Folgendes sollte nicht gleichzeitig angewandt werden: Butylgummi, Polyamid und Polyurethan

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Es müssen alle Vorschriften bezüglich des Umgangs mit Druckbehältern befolgt werden:

Im Original-Gaszylinder aufbewahren.

Den Inhalt nicht aus dem Original-Gaszylinder in einen anderen Gaszylinder transferieren. Zylinder aufrecht stehend in gut belüfteten Räumen lagern.

Gaszylinder vor Erschütterungen, Stürzen, oxidierenden und entflammaren Materialien, Feuchtigkeit, Hitzequellen und Zündfunken schützen.

Es ist nicht gestattet, ein Stickoxidleitungssystem mit einem Zylinderverteilersystem, einem festen Netzwerk oder Endgeräten zu installieren.

Aufbewahrung in der pharmazeutischen Abteilung

Die Gaszylinder müssen an einem Platz aufbewahrt werden, an dem nur medizinische Gase lagern und der gut durchlüftet, sauber und abschließbar ist. An diesem Platz sollte es eine separate, spezielle Stelle für die Aufbewahrung von Stickoxid-Zylindern geben.

Aufbewahrung in der medizinischen Abteilung

Die Gaszylinder müssen an einem Platz aufbewahrt werden, an dem es eine Vorrichtung gibt, in der die Zylinder aufrecht stehen können.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

NOXAP wird in Hochdruck-Gaszylindern aus Aluminium oder Aluminium mit einer äußeren Elastomerbeschichtung gelagert. Das Ventil, das den Gaszylinder verschließt, besteht aus Edelstahl. Die Gaszylinder gibt es in den Größen 5 Liter, 10 Liter, 20 Liter und 40 Liter.

NOXAP wird als Gas mit einem Druck von 200 bar in diese Gaszylinder gefüllt.

<i>Packungsgrößen (Liter)</i>	<i>Fülldruck (bar)</i>	<i>Menge der Mischung 800 ppm NO/N₂ in Litern</i>	<i>Menge der Mischung 800 ppm NO/N₂ in Kubikmetern</i>
5	200	945	0,945
10	200	1890	1,890
20	200	3780	3,780
40	200	7560	7,560

Der Farbcode der Gaszylinder besteht aus einer türkisblauen Schulter und weißem Zylinderkörper.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemein

Jedliches Personal, das mit NOXAP-Gaszyindern umgeht, muss informiert sein über die Eigenschaften dieses Gases, alle erforderlichen zu ergreifenden Vorsichtsmaßnahmen, die in einem Notfall auszuführenden Maßnahmen und die korrekten Verfahren für die Installation.

Transport der Gaszylinder

Die Gaszylinder sollten mit angemessenen Mitteln transportiert werden, damit sie beim Transport nicht umkippen oder herunterfallen. Wenn Patienten unter einer NOXAP-Therapie von einem Krankenhaus zum anderen oder innerhalb eines Krankenhauses transportiert werden müssen, müssen die Gaszylinder separiert und gesichert werden, sodass sie in aufrechter Position verbleiben und nicht umfallen können oder andere Veränderungen der Verabreichung von Stickoxid eintreten können. Besondere Aufmerksamkeit muss dem Druckregler gewidmet werden, um das Risiko eines plötzlichen Ausfalls zu vermeiden.

Vorbereitung für den Einsatz

- Das Ventil des Gaszylinders muss langsam geöffnet werden.
- Ventile von Gaszylindern oder anderen zugehörigen Geräten sollten niemals geschmiert werden und jederzeit öl- und fettfrei sein.
- Beim Anschluss der Geräte an den Gaszylinder darf keinesfalls übermäßig Kraft aufgewendet werden.

Einsatz der Gaszylinder

Um jeglichen Vorfall zu vermeiden, sind die folgenden Anweisungen immer zu befolgen:

- Gaszylinder müssen vorsichtig gehandhabt werden, sodass sie keinen Stößen ausgesetzt sind und nicht umfallen.
- Gaszylinder sollten nur mit dafür geeigneten Transportmitteln bewegt werden.
- Medizinische Gase dürfen nur für medizinische Zwecke eingesetzt werden.
- Vor dem Einsatz immer darauf achten, dass das Material in gutem Zustand ist.
- Den Gaszylinder nicht verwenden, wenn der Druck unter 10 bar gesunken ist.
- Den Gaszylinder nicht verwenden, wenn das Ventil nicht mit einer Kappe oder anderweitig geschützt ist.
- Das Ventil darf nicht abrupt geöffnet werden.
- Wenn das Ventil defekt ist, darf nicht der Versuch unternommen werden, es zu reparieren.
- Es sollte ein spezieller Anschluss sowie ein Druckregler eingesetzt werden, die einen Druck von mindestens dem 1,5-Fachen des maximalen Betriebsdruck des Gaszylinders standhalten.
- Um sicherzustellen, dass kein NO₂ eingeatmet wird, muss der Druckregler vor jedem neuen Einsatz mit einer Mischung aus Stickstoff und Stickoxid gereinigt werden.
- Der Druckregler darf nicht mit einer Zange oder Ähnlichem manipuliert werden, da dies die Dichtung beschädigen kann.
- Während des Einsatzes muss der Gaszylinder gut gesichert in einem für diese Art Gaszylinder geeigneten Gehäuse stehen, um ein versehentliches Umfallen zu vermeiden.
- Ausströmendes Gas nach draußen leiten. Es wird empfohlen, für eine ständige Belüftung zu sorgen, die bei einem Unfall oder einer Leckage in der Lage ist, das Gas aus dem Raum zu befördern.
- In der Nähe von Gaszylindern und in den Abluftwegen darf nicht geraucht werden, und es dürfen keine Quellen für Zündfunken vorhanden sein.
- Nach dem Einsatz müssen die Ventile des Gaszylinders mit mäßiger Kraft geschlossen und der Restdruck aus dem Regler abgelassen werden.
- Das Ventil des Gaszylinders muss immer geschlossen sein, wenn er nicht in Gebrauch ist.

Kompatibilität

Alle Zubehörteile, einschließlich Schläuche, Anschlüsse und Schaltkreise, die bei der Stickoxid-Verabreichung eingesetzt werden, müssen aus Materialien bestehen, die mit dem Gas kompatibel sind. In Bezug auf Korrosion kann das Zufuhrsystem in zwei Bereiche unterteilt werden: 1) Vom Gaszylinderventil zum Anfeuchter (trockenes Gas) und 2) vom Anfeuchter zum Austritt (feuchtes Gas, das NO₂ enthalten kann). Es hat sich gezeigt, dass die meisten Materialien mit trockenen NO-Mischungen eingesetzt werden können. Aber die Anwesenheit von Stickstoffdioxid und Feuchtigkeit erzeugt eine aggressive Atmosphäre. Für Zubehör aus Metall ist nur Edelstahl empfehlenswert. Unter anderem sind die beiden Polymere Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP) getestet worden und können in Systemen zur Stickoxid-Verabreichung eingesetzt werden. Beim Einsatz von Polytrifluorchlorethylen, Hexafluorpropen-Vinyliden-Copolymer und Polytetrafluorethylen mit reinem Stickoxid und anderen korrosiven Gasen haben diese Stoffe keine Reaktion gezeigt.

Anweisungen für die Entsorgung der Gaszylinder

- Werfen Sie leere Gaszylinder nicht weg. Sie sollten unverzüglich in ein Lager für leere Gaszylinder oder einen anderen, geeigneten Lagerort gebracht werden, wo sie vom Lieferanten abgeholt werden können.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Air Products N.V.
Waversesteenweg 1789
1160 Brussel
Belgien

8 ZULASSUNGSNUMMER

BE355643

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10 STAND DER INFORMATION

Oktober 2009 – 12/2009