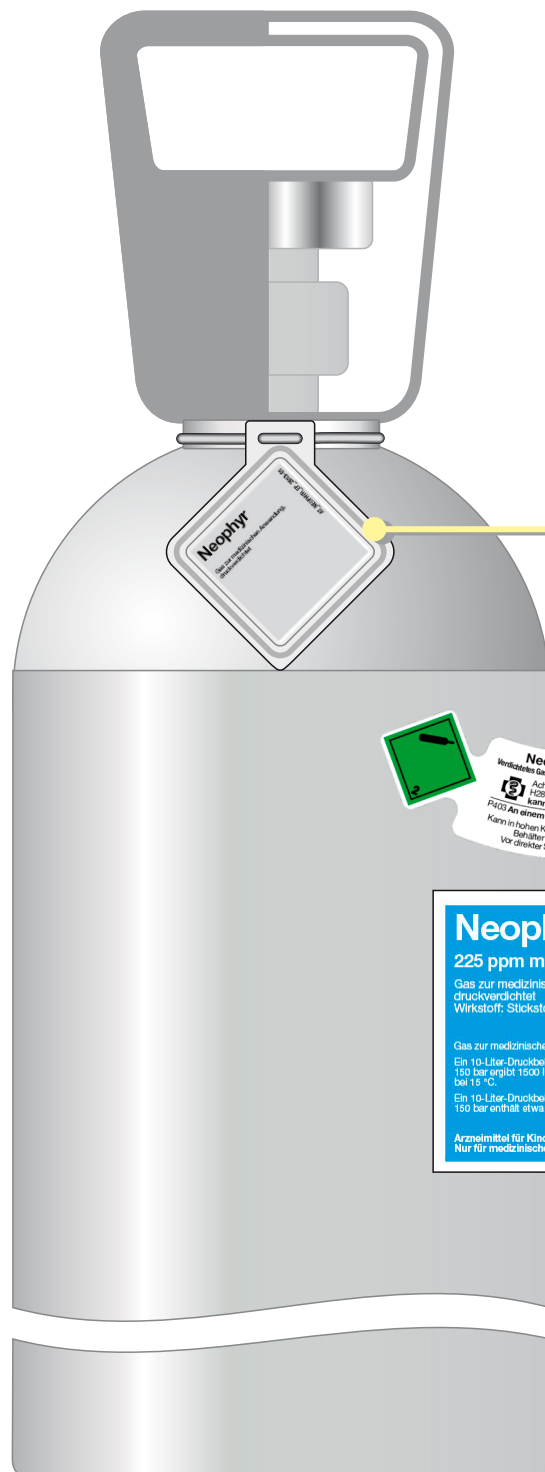


Labels on cylinders Neophyr-Austria



**PACKAGE LEAFLET
+ EDUCATIONAL PACKAGE**



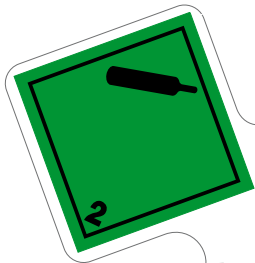
Neophyr 225 ppm
Verdichtes Gas (s.u.p.) (Stickstoffmonoxid-Stickstoff)
Achtung
H280 Enthält Gas unter Druck;
kann bei Erwärmung explodieren.
P203 An einem gut belüfteten Ort aufbewahren.
Kann in hohen Konzentrationen erstickend wirken.
Behälter nicht vollständig entleeren.
Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.



**ADR
LABELLING**

<p>Neophyr 225 ppm mol/mol</p> <p>Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet Wirkstoff: Stickstoffmonoxid</p> <p>Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet Ein 10-Liter-Druckbehälter mit einem Fülldruck von 150 bar enthält 1500 l Gas bei einem Druck von 1 bar bei 15 °C. Ein 10-Liter-Druckbehälter mit einem Fülldruck von 150 bar enthält etwa 1,77 kg Gas.</p> <p>Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Nur für medizinische Zwecke einsetzen.</p>	<p>Neophyr 225 ppm mol/mol enthält Stickstoffmonoxid 225 ppm mol/mol in Stickstoff. Enthält auch Stickstoff.</p> <p>Zur Inhalation Packungsbeilage beachten. Kinder: Die Dosis von 20 ppm darf keinesfalls überschritten werden. Deswegen muss der Gasgehalt dieses Druckbehälters mindestens 11,25-fach verdünnt werden. Erwachsene: Die Dosis von 40 ppm darf keinesfalls überschritten werden. Deswegen muss der Gasgehalt dieses Druckbehälters mindestens 5,6-fach verdünnt werden.</p> <p>Rezeptpflichtig. Abgabe durch berechnigte Betriebe. Nur für den Einsatz in Krankenhäusern.</p> <p>Z.Nr.: 1-31732 Pharmazeutischer Unternehmen: SOL S.p.A. Via Borgesal, 27 20060 Monza Italien</p>	<p>Besondere Lagerungshinweise Alle Vorschriften zur Handhabung von Druckbehältern müssen befolgt werden. Die Lagerung wird von den im Krankenhaus dafür zuständigen Personen überwacht. Die Druckbehälter sind in gut belüfteten Räumen oder in belüfteten Lagerhäusern aufzubewahren, wo sie vor Regen und direkter Sonneneinstrahlung geschützt sind. Die Druckbehälter müssen bei Temperaturen zwischen -10 und +50 °C gelagert werden. Druckbehälter vor Stößen, Unfällen, oxidierenden und entflammenden Materialien, Feuchtigkeit und Wärme- oder Zündquellen schützen.</p> <p>Lagerung in der Apotheke Die Druckbehälter 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 Druckbehältern mit Stickstoffmonoxid vorhanden sein.</p> <p>Lagerung in der medizinischen Abteilung Die Druckbehälter sollten in einem Bereich aufbewahrt werden, in dem eine geeignete Ausstattung für die aufrecht stehende Lagerung vorhanden ist. Leere Druckbehälter nicht in den Abfall entsorgen. Leere Druckbehälter werden vom Lieferanten eingesammelt.</p>
--	--	--

**MEDICINAL
PRODUCT
LABELLING**



Neophyr 225 ppm

Verdichtetes Gas, n.a.g. (Stickstoffmonoxid, Stickstoff)



Achtung
H280 Enthält Gas unter Druck;
kann bei Erwärmung explodieren.

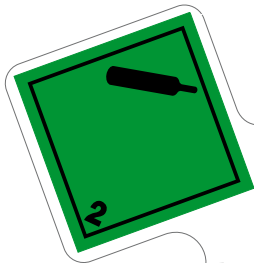
P403 An einem gut belüfteten Ort aufbewahren.
Kann in hohen Konzentrationen erstickend wirken.
Behälter nicht vollständig entleeren.
Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.



SOL

SOL SpA Via Borgazzi 27 - 20900 Monza
Italy - tel +39 039 23961 - www.sol.it

UN1956
Gasgemisch



Neophyr 450 ppm

Verdichtetes Gas, n.a.g. (Stickstoffmonoxid, Stickstoff)



Achtung
H280 Enthält Gas unter Druck;
kann bei Erwärmung explodieren.

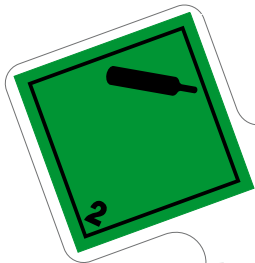
P403 An einem gut belüfteten Ort aufbewahren.
Kann in hohen Konzentrationen erstickend wirken.
Behälter nicht vollständig entleeren.
Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.



SOL

SOL SpA via Borgazzi 27 - 20900 Monza
Italy - tel +39 039 23961 - www.sol.it

UN1956
Gasgemisch



Neophyr 1000 ppm

Verdichtetes Gas, n.a.g. (Stickstoffmonoxid, Stickstoff)



Achtung
H280 Enthält Gas unter Druck;
kann bei Erwärmung explodieren.

P403 An einem gut belüfteten Ort aufbewahren.
Kann in hohen Konzentrationen erstickend wirken.
Behälter nicht vollständig entleeren.
Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.



SOL

SOL SpA via Borgazzi 27 - 20900 Monza
Italy - tel +39 039 23961 - www.sol.it

UN1956
Gasgemisch

Neophyr

225 ppm mol/mol

Gas zur medizinischen Anwendung,
druckverdichtet
Wirkstoff: Stickstoffmonoxid

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

Ein 10-Liter-Druckbehälter mit einem Fülldruck
von 150 bar enthält etwa 1,77 kg Gas.

**Arzneimittel für Kinder unzugänglich
aufbewahren.
Nur für medizinische Zwecke einsetzen.**

AT_NEOPHYR_L_225_2014-12

Neophyr 225 ppm mol/mol enthält Stickstoffmonoxid
225 ppm mol/mol in Stickstoff.
Enthält auch Stickstoff.

Zur Inhalation

Packungsbeilage beachten.

Kinder: Die Dosis von 20 ppm darf keinesfalls überschritten
werden. Deswegen muss der Gasgehalt dieses
Druckbehältnisses mindestens 11,25-fach verdünnt werden.
Erwachsene: Die Dosis von 40 ppm darf keinesfalls
überschritten werden. Deswegen muss der Gasgehalt
dieses Druckbehältnisses mindestens 5,63-fach verdünnt
werden.

Rezeptpflichtig.
Abgabe durch berechtigte Betriebe.
Nur für den Einsatz in Krankenhäusern.

Z.Nr.: 1-31732

Pharmazeutischer Unternehmer

SOL S.p.A
Via Borgazzi, 27
20900 Monza, Italien



Besondere Lagerungshinweise

**Alle Vorschriften 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
Lagerhäusern 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
entflammenden 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 aufrecht
stehende Lagerung vorhanden ist.

Leere Druckbehältnisse nicht in den Abfall entsorgen.
**Leere Druckbehältnisse werden vom Lieferanten
eingesammelt.**

Neophyr

450 ppm mol/mol

Gas zur medizinischen Anwendung,
druckverdichtet
Wirkstoff: Stickstoffmonoxid

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

Ein 10-Liter-Druckbehälter mit einem Fülldruck
von 150 bar enthält etwa 1,77 kg Gas.

**Arzneimittel für Kinder unzugänglich
aufbewahren.
Nur für medizinische Zwecke einsetzen.**

AT_NEOPHYR_L_450_2014-12

Neophyr 450 ppm mol/mol enthält Stickstoffmonoxid
450 ppm mol/mol in Stickstoff.
Enthält auch Stickstoff.

Zur Inhalation

Packungsbeilage beachten.

Kinder: Die Dosis von 20 ppm darf keinesfalls überschritten
werden. Deswegen muss der Gasgehalt dieses
Druckbehältnisses mindestens 22,5-fach verdünnt werden.
Erwachsene: Die Dosis von 40 ppm darf keinesfalls
überschritten werden. Deswegen muss der Gasgehalt
dieses Druckbehältnisses mindestens 11,25-fach verdünnt
werden.

**Rezeptpflichtig.
Abgabe durch berechtigte Betriebe.
Nur für den Einsatz in Krankenhäusern.**

Z.Nr.: 1-31731

Pharmazeutischer Unternehmer
SOL S.p.A
Via Borgazzi, 27
20900 Monza, Italien



Besondere Lagerungshinweise

**Alle Vorschriften 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
Lagerhäusern 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
entflammenden 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 aufrecht
stehende Lagerung vorhanden ist.

**Leere Druckbehältnisse nicht in den Abfall entsorgen.
Leere Druckbehältnisse werden vom Lieferanten
eingesammelt.**

Neophyr

1000 ppm mol/mol

Gas zur medizinischen Anwendung,
druckverdichtet
Wirkstoff: Stickstoffmonoxid

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

Ein 10-Liter-Druckbehälter mit einem Fülldruck
von 150 bar enthält etwa 1,77 kg Gas.

**Arzneimittel für Kinder unzugänglich
aufbewahren.
Nur für medizinische Zwecke einsetzen.**

AT_NEOPHYR_L_1000_2014-12

Neophyr 1000 ppm mol/mol enthält Stickstoffmonoxid
1000 ppm mol/mol in Stickstoff.
Enthält auch Stickstoff.

Zur Inhalation

Packungsbeilage beachten.

Kinder: Die Dosis von 20 ppm darf keinesfalls überschritten
werden. Deswegen muss der Gasgehalt dieses
Druckbehältnisses mindestens 50-fach verdünnt werden.
Erwachsene: Die Dosis von 40 ppm darf keinesfalls
überschritten werden. Deswegen muss der Gasgehalt
dieses Druckbehältnisses mindestens 25-fach verdünnt
werden.

**Rezeptpflichtig
Abgabe durch berechtigte Betriebe
Nur für den Einsatz in Krankenhäusern**

Z.Nr.: 1-31730

Pharmazeutischer Unternehmer
SOL S.p.A
Via Borgazzi, 27
20900 Monza, Italien



Besondere Lagerungshinweise

**Alle Vorschriften 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
Lagerhäusern 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
entflammenden 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 aufrecht
stehende Lagerung vorhanden ist.

**Leere Druckbehältnisse nicht in den Abfall entsorgen.
Leere Druckbehältnisse werden vom Lieferanten
eingesammelt.**

Neophyr

1000 ppm mol/mol

Gas zur medizinischen Anwendung,
druckverdichtet
Wirkstoff: Stickstoffmonoxid

Ein **2-Liter**-Druckbehälter
mit einem Fülldruck von 150 bar ergibt 300 l Gas
bei einem Druck von 1 bar bei 15 °C.

Ein **2-Liter**-Druckbehälter
mit einem Fülldruck von 150 bar
enthält etwa 0,35 kg Gas.

**Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Nur für medizinische Zwecke einsetzen.**

AT_NEOPHYR_L_1000/2_2015-08

Neophyr 1000 ppm mol/mol enthält Stickstoffmonoxid
1000 ppm mol/mol in Stickstoff.
Enthält auch Stickstoff.

Zur Inhalation

Packungsbeilage beachten.

Kinder: Die Dosis von 20 ppm darf keinesfalls überschritten werden. Deswegen muss der Gasgehalt dieses Druckbehältnisses mindestens 50-fach verdünnt werden.
Erwachsene: Die Dosis von 40 ppm darf keinesfalls überschritten werden. Deswegen muss der Gasgehalt dieses Druckbehältnisses mindestens 25-fach verdünnt werden.

Rezeptpflichtig
Abgabe durch berechtigte Betriebe
Nur für den Einsatz in Krankenhäusern

Z.Nr.: 1-31730

Pharmazeutischer Unternehmer
SOL S.p.A
Via Borgazzi, 27
20900 Monza, Italien



Besondere Lagerungshinweise

Alle Vorschriften 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 Lagerhäusern 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 entflammenden 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 aufrecht stehende Lagerung vorhanden ist.

**Leere Druckbehältnisse nicht in den Abfall entsorgen.
Leere Druckbehältnisse werden vom Lieferanten eingesammelt.**

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Neophyr

225 ppm mol/mol

450 ppm mol/mol

1000 ppm mol/mol

AT_NEOPHYR_P_2015-09

Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet
Wirkstoff: Stickstoffmonoxid
225 ppm, 450 ppm, 1000 ppm mol/mol

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neophyr 225 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet
Neophyr 450 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet
Neophyr 1000 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Stickstoffmonoxid 225 ppm mol/mol.
Stickstoffmonoxid 450 ppm mol/mol.
Stickstoffmonoxid 1000 ppm mol/mol.
Für Stickstoffmonoxid (NO) 225 ppm mol/mol Stickstoffmonoxid (NO) 0,225 ml in Stickstoff (N₂) 999,775 ml.

Für Stickstoffmonoxid (NO) 450 ppm mol/mol Stickstoffmonoxid (NO) 0,450 ml in Stickstoff (N₂) 999,55 ml.

Für Stickstoffmonoxid (NO) 1000 ppm mol/mol Stickstoffmonoxid (NO) 1 ml in Stickstoff (N₂) 999 ml.

Ein 2-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar ergibt 300 l Gas bei einem Druck von 1 bar und 15° C.

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.

3.DARREICHUNGSFORM

Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet
Farb- und geruchsloses Gas.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 NO₂ bildet, weswegen eine kontinuierliche Überwachung der NO₂-Konzentration erfolgen muss.

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

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-Luftlinien 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. Es wird empfohlen, das Verdünnen von Stickstoffmonoxid in den inspiratorischen Teil des Beatmungsgerätekreislaufs hinter dem Befeuchter einzuleiten.

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 Spitze des Endotrachealtubus reguliert werden. An der gleichen Stelle muss auch die Konzentration von Stickstoffdioxid (NO₂) und FiO₂ mithilfe kalibrierter und zugelassener (CE-Kennzeichen) Überwachungsgeräte reguliert werden.

Die Konzentration von NO₂ im inhalierten Gasgemisch muss so niedrig wie möglich sein. Wenn die Konzentration des NO₂ 1 ppm übersteigt, müssen die Dosis von Neophyr und/oder FiO₂ reduziert werden, wobei vorher jegliche Fehlfunktion des Abgabesystems auszuschließen ist. Um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, müssen für Neophyr (± 2 ppm der verordneten Dosis), NO₂ (maximal 1 ppm) und FiO₂ (± 0,05) geeignete Alarmer eingestellt werden.

Wenn eine unerwartete Änderung in der Konzentration von Neophyr auftritt, muss das Abgabesystem auf Fehler überprüft und der Analysator neu kalibriert werden. 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. Für den Fall eines Systemausfalls oder einer Unterbrechung der Stromversorgung müssen eine Notstromversorgung sowie ein weiteres Stickstoffmonoxidabgabesystem als Reserve vorhanden sein.

Das Überwachungsgerät muss an eine Stromversorgung angeschlossen sein, die von der Funktion des Abgabegeräts unabhängig ist. Die Neophyr-Therapie muss auch für die künstliche und manuelle Beatmung, beim Patiententransport und bei einer Wiederbelebung zur Verfügung stehen. Der Arzt muss Zugang zum Kopf des Patienten haben, um ein Reserve-Abgabesystem für Stickstoffmonoxid anzulegen.

Überwachung der Stickstoffdioxidbildung
Stickstoffdioxid (NO₂) bildet sich sehr schnell in Gasgemischen, die Stickstoffmonoxid und O₂ enthalten.

Stickstoffmonoxid reagiert mit Sauerstoff und produziert Stickstoffdioxid (NO₂) in unterschiedlichen Mengen, abhängig von den NO- und O₂ -Konzentrationen. NO₂ 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 NO₂ mit einem geeigneten Verfahren aus dem System gespült werden. Die NO₂-Konzentration muss so niedrig wie möglich gehalten werden. Sie muss immer unter 0,5 ppm liegen. Steigt die NO₂-Konzentration über 0,5 ppm, muss das Abgabesystem auf eine Fehlfunktion untersucht, das NO₂ -Analysengerät erneut kalibriert und Neophyr und/oder FiO₂ reduziert werden (wenn möglich).

Tritt eine unerwartete Veränderung der Neophyr-Konzentration auf, muss das Abgabesystem auf eine Fehlfunktion untersucht und das Analysengerät erneut kalibriert 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-Reductase verringert. Bei Neugeborenen und Säuglingen ist die MetHb-Reductase-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 Obergrenze für die Stickstoffmonoxidexposition des Personals (mittlere Exposition) liegt nach Definition der Arbeitsschutzgesetzgebung in den meisten europäischen Ländern bei 25 ppm über 8 Stunden (30 mg/m³), das entsprechende Limit für NO₂ liegt bei 2–3 ppm (4–6 mg/m³). Angesichts der Extrapolation dieser Grenzwerte für Intensivstationen, wo eine NO-Inhalation über 24 Stunden verabreicht werden kann, wäre es ratsam, die Konzentrationen von NO₂ in der Raumluft unter 1,5 ppm zu halten.

Eine kontinuierliche Überwachung der NO₂-Konzentration in der Raumluft ist obligatorisch.
Schulung in der Verabreichung
Bei der Schulung des Krankenhauspersonals müssen folgende Schlüsselemente behandelt werden:
• Korrekter Aufbau und Verbindungen
• Verbindungen zum Druckbehältnis und zum Patienten-Atemkreislauf des Beatmungsgeräts. Bedienung
• Checkliste vor der Anwendung (eine Anzahl von Schritten, die unmittelbar vor Beginn bei

jedem Patienten erforderlich sind, um sicherzustellen, dass das System ordnungsgemäß arbeitet und dass NO₂ aus dem System gespült wurde)
• Einstellung des Geräts auf die korrekte Konzentration des zu verabreichenden Stickstoffmonoxids
• Einstellung der Überwachungsgeräte für NO, NO₂ und O₂ für hohe und niedrige Alarmgrenzen
• Verwendung des manuellen Reserve-Abgabesystems
• Verfahren für den korrekten Austausch der Druckbehältnisse und des Spülsystems
• Fehlerbeseitigung bei Alarm
• Kalibrierung der Überwachungsgeräte für NO, NO₂ und O₂
• Verfahren für die monatliche Überprüfung der Systemleistung

4.3 Gegenanzeigen

• Neugeborene mit bekannter Abhängigkeit von einem Rechts-Links-Shunt oder einem signifikanten Links-Rechts-Shunt.
• Patienten mit angeborenem oder erworbenem Mangel an Methämoglobinreductase (MetHb-Reductase) oder Glucose-6-phosphat-dehydrogenase (G-6-PDH).
• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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 Aufgangssysteme für die ausgeatmete Luft des Patienten installiert sein.
• 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 (PaO₂) 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.

Vorsichtsmaßnahmen, 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 abrupt erschüttert oder fallen gelassen werden.

• Druckbehältnisse sollten nur mit einem für einen solchen Transport geeigneten Wagen und Equipment 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 N₂-Alarmsysteme für eine kontinuierliche Überwachung der NO- und N₂-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 (AaO₂ > 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 (PaO₂) 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 pulmonalkapillarem 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 Vasodilatoren 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 gewonnenen Daten sind widersprüchlich. In randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien an Neugeborenen ist kein Anstieg signifikanter Blutungskomplikationen beobachtet worden.

Bei Patienten mit quantitativen oder funktionellen Thrombozytenanomalien, einem niedrigen

Gebrauchsinformation:
Information für Anwender

Neophyr

225 ppm mol/mol

450 ppm mol/mol

1000 ppm mol/mol

Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet
Wirkstoff: Stickstoffmonoxid
225 ppm, 450 ppm, 1000 ppm mol/mol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

• Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
• Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
• Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
• Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:
1. Was ist Neophyr und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Neophyr beachten?
3. Wie ist Neophyr anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Neophyr aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. WAS IST NEOPHYR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Neophyr ist eine Gasmischung zur Inhalation. Neophyr ist ein Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet, das ein Gasgemisch mit 225 ppm, 450 ppm oder 1000 ppm mol/mol Stickstoffmonoxid enthält.

Wofür wird es angewendet?

Neophyr darf nur von einem Arzt verabreicht werden und ist auf einen Einsatz im Krankenhaus beschränkt.

Neophyr wird eingesetzt zur Behandlung von:
• Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren sowie Erwachsenen mit hohem Blutdruck in der Lunge, im Zusammenhang mit einer Herzoperation.

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 (PaO₂) 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

Dieses Gasgemisch kann die Herzfunktion verbessern und den Blutfluss durch die Lungen erhöhen.

Mit Stickstoffmonoxid, einem Bestandteil von Neophyr, können auch andere Erkrankungen behandelt werden, die nicht in dieser Packungsbeilage beschrieben werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie weitere Fragen haben.

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON NEOPHYR BEACHTEN?

Neophyr darf nicht angewendet werden:

• Wenn Sie (als der Patient) oder Ihr Kind (als der Patient) allergisch gegen Stickstoffmonoxid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
• Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie (als der Patient) oder Ihr Kind (als der Patient) unter einem abnormen Blutfluss im Herzen leiden.
• Wenn Sie (als der Patient) oder Ihr Kind (als der Patient) unter einem angeborenen oder erworbenen Mangel an Methämoglobinreductase (MetHb-Reductase) oder an Glucose-6-phosphat-dehydrogenase (G-6-PDH) leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Neophyr anwenden. Inhaliertes Stickstoffmonoxid ist unter Umständen nicht immer wirksam. Aus diesem Grund muss man gegebenenfalls für Sie oder Ihr Kind auch andere Behandlungsformen in Betracht ziehen. Inhaliertes Stickstoffmonoxid kann die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff zu transportieren, beeinflussen. Dies wird anhand von Blutproben überprüft, und bei Bedarf muss die Dosierung des inhalierten Stickstoffmonoxids reduziert werden. Stickstoffmonoxid kann mit Sauerstoff reagieren und Stickstoffdioxid bilden, das die Atemwege reizen kann. Der Arzt wird die Menge des vorhandenen Stickstoffdioxids überwachen und bei erhöhten Werten die Neophyr-Behandlung entsprechend anpassen (Dosierung reduzieren). Inhaliertes Stickstoffmonoxid kann einen geringen, aber doch merklichen Einfluss auf die Blutplättchen (Thrombozyten), die Zellen, die die Blutgerinnung unterstützen) bei Ihnen bzw. Ihrem Kind ausüben. Achten Sie auf Anzeichen von Blutungen oder Blutergüssen. Wenn Sie Zeichen oder Beschwerden feststellen, die mit Blutungen zu tun haben könnten, informieren Sie sofort den Arzt.

Eine Wirkung von inhaliertem Stickstoffmonoxid bei Neugeborenen mit nicht vollständig ausgebildetem Zwerchfell (einer sogenannten angeborenen Zwerchfellhernie) ist nicht dokumentiert. Bei Neugeborenen mit bestimmten angeborenen Fehlbildungen des Herzens, welche von Ärzten als angeborene Herzfehler bezeichnet werden, kann inhaliertes Stickstoffmonoxid eine Verschlechterung des Zustands bewirken.

Kind

Neophyr sollte bei Frühgeborenen mit einem Alter von weniger als 34 Wochen ab Beginn der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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 NO₂

Da es in Gasgemischen, die Stickstoffmonoxid und O₂ enthalten, schnell zur Bildung von NO₂ kommt, können Entzündungen und Schädigungen der Atemwege ausgelöst werden. Die Stickstoffmonoxid-Dosis muss reduziert werden, wenn die Konzentration von Nitrogendioxid 0,5 ppm übersteigt.

Anwendung von Neophyr zusammen mit anderen Arzneimitteln

Der Arzt entscheidet, wann Sie bzw. Ihr Kind mit Neophyr und anderen Arzneimitteln behandelt werden sollen, und wird die Behandlung sorgfältig überwachen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie (als der Patient) oder Ihr Kind (als der Patient) andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Manche Arzneimittel haben Auswirkungen auf die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff zu transportieren; dazu gehören Pilocain (ein Lokalanästhetikum zur Schmerzstillung bei weniger schmerzhaften Eingriffen wie dem Vernähen einer Wunde oder bei geringfügigeren chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen) oder Nitroglycerin (zur Behandlung von Schmerzen im Brustraum). Wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen/anwenden, wird Ihr Arzt sorgfältig prüfen, ob das Blut ausreichend Sauerstoff transportieren kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Neophyr sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich, beispielsweise in lebensbedrohlichen Situationen. Während der Stillzeit sollte die Anwendung von Stickstoffmonoxid vermieden werden. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

Behandlung nur bei stationären Krankenhauspatienten: Nicht zutreffend.

3. WIE IST NEOPHYR ANZUWENDEN?

Der Arzt entscheidet, welche Dosierung von Neophyr angemessen ist, und er wird Ihrer Lunge oder der Lunge Ihres Kindes Neophyr über ein zur Abgabe dieses Gases bestimmtes System zuführen. Dieses Abgabesystem garantiert, dass die richtige Menge an Stickstoffmonoxid zugeführt wird, indem Neophyr unmittelbar vor der Verabreichung mit einem Sauerstoff-/Luftgemisch verdünnt wird. Um Ihre Sicherheit oder die Sicherheit Ihres Kindes zu gewährleisten, ist das zur Verabreichung von Neophyr verwendete System mit Geräten ausgestattet, welche die an die Lunge abgegebenen Mengen von Stickstoffmonoxid, Sauerstoff und Stickstoffdioxid (eine chemische Substanz, die sich bei der Mischung von Stickstoffmonoxid und Sauerstoff bildet) ständig messen. Der Arzt entscheidet, wie lange Sie oder Ihr Kind mit Neophyr behandelt werden sollen. Neophyr wird in Dosierungen von 10–20 ppm (*parts per million*; Teile pro Million) verabreicht (Höchstsdosis bei Kindern 20 ppm und bei Erwachsenen 40 ppm), die Sie bzw. Ihr Kind inhalieren. Hierbei wird versucht, die geringste wirksame Dosis zu finden.

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 NO₂; sie kann Entzündungen und Schädigungen der Atemwege hervorrufen. Tierversuche haben auf eine erhöhte Anfälligkeit für Atemwegsinfektionen nach NO₂-Exposition in geringen Konzentrationen hingewiesen.

Bei Kindern und Erwachsenen mit Bluthochdruck in der Lunge im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen wird Neophyr gewöhnlich 24–48 Stunden lang verabreicht. Jedoch kann die Behandlung mit Neophyr auch länger dauern.

Wenn Sie eine größere Menge von Neophyr angewendet haben , als sie sollten
Das Einatmen von zu viel Stickstoffmonoxid kann die Fähigkeit des Blutes reduzieren, Sauerstoff zu transportieren. Dies wird anhand von Blutproben überprüft, und bei Bedarf muss die Neophyr-Dosierung reduziert werden und dazu Arzneimittel wie Vitamin C oder Methylenblau gegeben, oder gegebenenfalls eine Bluttransfusion durchgeführt werden, um die Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes zu verbessern.

Wenn Sie die Anwendung von Neophyr abbrechen
Die Behandlung mit Neophyr darf nicht plötzlich abgebrochen werden. Bekanntermaßen tritt niedriger Blutdruck oder ein erneuter Anstieg des Drucks in der Lunge (Rebound-Effekt) auf, wenn die Behandlung mit Neophyr plötzlich abgebrochen wird, ohne dass zuvor die Dosis reduziert wurde.
Am Ende der Behandlung wird der Arzt die verabreichte Menge von Neophyr langsam reduzieren, damit der Blutkreislauf in den Lungen sich allmählich an Sauerstoff/Luft ohne Neophyr anpassen kann. Es kann also 1–2 Tage dauern, bis Sie bzw. Ihr Kind die Neophyr-Behandlung abgeschlossen haben.
Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.
Ihr Arzt wird Sie sorgfältig auf Nebenwirkungen überwachen. Es ist nicht wahrscheinlich, dass Sie diese Nebenwirkungen verspüren werden.
Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen der Behandlung mit Neophyr (*betrifft mehr als 1 von 10 Patienten*) zählen:

- Niedrige Anzahl von Blutplättchen, ungewöhnlich geringe Konzentration von Kalium (Hypokaliämie) im Blut, niedriger Blutdruck, luftleere oder kollabierte Lunge, ungewöhnlich hohe Mengen an Gallenfarbstoff (Bilirubin) im Blut. Zu den Nebenwirkungen, die auftreten können, deren Häufigkeit jedoch nicht bekannt ist (*Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*), zählen:
- Rebound-Reaktionen mit hohem Blutdruck in der Lunge (erhöhter Druck in der Pulmonalarterie) und reduzierter Sauerstoffgehalt des Blutes (Sauerstoffsättigung/Hypoxämie) aufgrund von plötzlichem Absetzen der Behandlung, erhöhte Konzentration von Methämoglobin, die die Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes verringert.
- Ein versehentliches Freisetzen von

Während der Behandlung mit Stickstoffmonoxid in einer NO-Dosierung von < 20 ppm muss die Konzentration von NO₂ < 0,5 ppm liegen. Wenn die NO₂-Konzentration zu irgendeinem Zeitpunkt 1 ppm überschreitet, muss die Stickstoffmonoxid-Dosis sofort reduziert werden. Siehe auch Informationen zur Überwachung von NO₂ 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,

Stickstoffmonoxid in die Umgebung, beispielsweise bei einer Undichtigkeit im Zylinder oder Abgabegerät, kann Kopfschmerzen verursachen.

Bei Auftreten von Kopfschmerzen in der Nähe Ihres Kindes, wenn es Neophyr erhält, sollten Sie sofort das Krankenhauspersonal informieren.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN - ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST NEOPHYR AUFZUBEWAHREN?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Die Neophyr-Therapie darf nur von Ärzten angewendet und bedient werden.

- Neophyr-Druckbehältnisse sind sicher zu lagern, sodass sie nicht herunterfallen und Schaden anrichten können.

- Neophyr sollte nur von Ärzten verwendet und verabreicht werden, die im Umgang mit Neophyr besonders geschult sind.

Alle Vorschriften 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 Lagerhäusern 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, Umfällen, oxidierenden und entflammaren 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

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

Ausstattung für ihre aufrecht stehende Lagerung vorhanden ist.
Leere Druckbehältnisse nicht in den Abfall entsorgen. Leere Druckbehältnisse werden vom Lieferanten eingesammelt.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

Was Neophyr enthält
• Der Wirkstoff ist Stickstoffmonoxid 225 ppm mol/mol, 450 ppm mol/mol, 1000 ppm mom/mol.
• Der sonstige Bestandteil ist Stickstoff.

Wie Neophyr aussieht und Inhalt der Packung
Neophyr ist ein farb- und geruchloses Gas. Druckbehältnisse mit 2 Litern Fassungsvermögen (Neophyr 1000 ppm mol/mol).
Ein 2-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar enthält etwa 0,35 kg Gas.

oder
Druckbehältnisse mit 10 Litern Fassungsvermögen (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol).

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

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller Pharmazeutischer Unternehmer
SOL S.p.A. - via Borgazzi 27- 20900 Monza, Italien
Hersteller
SOL S.p.A. - via Libertà 247 - 20900 Monza, Italien

Zulassungsnummern:

Neophyr 225 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet: Z.Nr: 1-31732

Neophyr 450 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet: Z.Nr: 1-31731

Neophyr 1000 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet: Z.Nr: 1-31730

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

Österreich: Neophyr 225/450/1000 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

Belgien: Neophyr - **Bulgarien:** Neophyr
Deutschland: Neophyr - **Irland:** Neophyr
Italien: Neophyr - **Luxemburg:** Neophyr
Niederlande: Neophyr - **Rumänien:** Neophyr
Verinigtes Königreich: Neophyr

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im September 2015.

Surfactant und seinen Proteinen reagieren können.

Die kombinierte Anwendung mit anderen Vasodilatoren (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 Vasodilatoren, 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.

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.

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

Säuglinge und stationäre Krankenhauspatienten: Nicht zutreffend.

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 anschließendem 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 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.

Die aufgeführten Nebenwirkungen sind der CINRG-I-Studie, der öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Literatur und der Überwachung nach der Markteinführung entnommen (die unten stehende Tabelle zeigt Reaktionen, die bei mindestens 5% der Patienten unter iNO in der CINRG-I-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), elten (≥ 1/10.000 , < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen sind der CINRG-I-Studie, der öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Literatur und der Überwachung nach der Markteinführung entnommen (die unten stehende Tabelle zeigt Reaktionen, die bei mindestens 5% der Patienten unter iNO in der CINRG-I-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), elten (≥ 1/10.000 , < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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:

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 Neophyr manifestiert sich durch erhöhte Methämoglobin- und NO₂-Werte. Erhöhte NO₂-Werte können akute Lungenverletzungen verursachen. Erhöhte Methämoglobinwerte reduzieren die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff abzugeben. In klinischen Studien wurde bei NO₂-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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

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 Hämeneinheit 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 (PaO₂) 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.

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.

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 (O₂⁻) Peroxynitrit bilden, eine instabile Verbindung, die durch weitere Redoxreaktionen Gewebeschäden hervorrufen kann. Außerdem hat Stickstoffmonoxid eine Affinität zu Metalloproteinen und kann ebenso mit Sulphydryl-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).

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 Kapillarnet, 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.

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 Überwachung nach der Markteinführung (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.

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 Durchschnitszeit 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wirkungen in Toxizitätsstudien an Nagern mit Einzel- und Mehrfachdosern 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 und das Potenzial für Auswirkungen auf die Keimzellen sind unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln/Ausrüstung/Geräten gemischt werden. Folgende Materialien dürfen nicht benutzt werden und sollten in keinem Ausrüstungsteil/Gerät vorhanden sein, das bei der Verabreichung von Stickstoffmonoxid verwendet wird: Butylkautschuk, Polyamid und Polyurethan.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr (2 Liter Druckbehältnis)
3 Jahre (10 Liter Druckbehältnis)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Alle Vorschriften 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 Lagerhäusern 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, Umfällen, oxidierenden und entflammaren 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 aufrecht stehende Lagerung vorhanden ist.

Transport der Druckbehältnisse

Die Druckbehältnisse sind mit entsprechenden Vorrichtungen zu transportieren, um sie vor Stößen oder Umfällen 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 Neophyr nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Druckbehältnisse mit 2 Litern Fassungsvermögen (Neophyr 1000 ppm mol/mol). Ein 2-Liter-Druckbehältnis mit einem Fülldruck von 150 bar enthält etwa 0,35 kg Gas. oder
Druckbehältnisse mit 10 Litern Fassungsvermögen (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol).

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.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Alle Geräte, einschließlich Verbindungsstücke, Schläuche und Kreisläufe, die zur Verabreichung von Stickstoffmonoxid verwendet werden, müssen aus gaskompatiblen Materialien bestehen. Unter dem Korrosionsaspekt kann das Abgabesystem in zwei Zonen unterteilt werden: 1) Vom Druckbehältnisventil zum Befeuchter (Trockengas) und 2) vom Befeuchter zum Ausgang (feuchtes Gas, das NO₂ enthalten kann).

Tests zeigen, dass trockene NO-Gemische mit den meisten Materialien verwendet werden können. Die Anwesenheit von Stickstoffdioxid und Feuchtigkeit verursacht jedoch eine aggressive Atmosphäre. Unter den metallischen Werkstoffen kann nur Edelstahl empfohlen werden. Zu den untersuchten Polymeren, die für Stickstoffmonoxid-Verabreichungssysteme verwendet werden können, gehören Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP). Butylkautschuk, Polyamid und Polyurethan dürfen nicht verwendet werden. Polytrifluorloethylen, Hexafluorpropen-Vinyliden-Copolymer und Polytetrafluorethylen wurden umfangreich mit reinem Stickstoffmonoxid und anderen korrosiven Gasen eingesetzt. Diese Materialien wurden als so inert angesehen, dass keine Tests erforderlich waren.

Zur Vermeidung von Unfällen müssen folgende Anweisungen unbedingt beachtet werden:

- Der einwandfreie Zustand der Ausrüstung muss vor Gebrauch überprüft werden.
- Die Druckbehältnisse müssen mit Ketten oder Haken sicher im Gestell befestigt werden, um ein Umfallen zu verhindern.
- Keine Druckbehältnisse benutzen, deren Druck unter 10 bar liegt.
- Das Ventil darf nicht gewaltsam geöffnet werden.
- Druckbehältnisse, deren Ventil nicht durch eine Kappe oder eine Hülle geschützt ist, dürfen nicht verwendet werden.

Es muss ein Anschluss gemäß ISO 5145 (2004) benutzt werden: Nr. 29 NO/NO₂-spezifisch (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR.

- Der Druckregler sollte vor jedem neuen Gebrauch dreimal mit einer Stickstoff-Stickstoffmonoxid-Mischung gespült werden.
- Defekte Ventile dürfen nicht repariert werden.
- Der Druckregler darf nicht mit einer Zange angezogen werden, weil dadurch die Dichtung zerstört und das Abgabesystem beschädigt werden kann.

- Ausgeströmtes Gas muss 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.
- Stickstoffmonoxid ist ein farb- und geruchloses Gas; deswegen wird der Einsatz eines Alarmsystems in allen Räumen empfohlen, in denen es benutzt oder gelagert wird.
- 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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SOL S.p.A.
Via Borgazzi 27
20900 Monza
Italien

8. ZULASSUNGNUMMERN

Neophyr 225 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet: 1-31732

Neophyr 450 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet: 1-31731

Neophyr 1000 ppm mol/mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet: 1-31730

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 7. Januar 2013

10. STAND DER INFORMATION

09/2015

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

Neophyr

Gas zur medizinischen Anwendung,
druckverdichtet

AT_NEOPHYR_EP_2013-01

Risiko von Rebound-Effekten und Vorsichtsmaßnahmen beim Beenden der Behandlung

Um das Risiko eines Rebound-Effekts (Verslechterung der Oxygenierung und Erhöhung des Pulmonalarteriendrucks) aufgrund einer zu schnellen Reduzierung der NO-Dosis zu vermeiden, sollte die Entwöhnung von der NO-Therapie langsam erfolgen und ständig überwacht werden.

Die Neophyr-Dosis sollte für 30 Minuten bis 1 Stunde auf 1 ppm reduziert werden. Dabei müssen die Werte der Herzkreislauffunktionen (Pulmonalarteriendruck - PAP, Zentralvenendruck - CVP, Herzleistung - CO) und die Oxygenierung (SpO₂) überwacht werden.

Erwachsene

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.

Risiko eines abrupten Abbruchs der Neophyr-Therapie durch Versagen des Abgabesystems und wie man dies vermeidet

Um einen abrupten Abbruch der Neophyr-Therapie durch Versagen des Abgabesystems zu vermeiden, sollte das System folgende technische Merkmale aufweisen:

- CE-Kennzeichen gemäß EU-Richtlinie 93/42/EEC
- Ausstattung mit 2 Druckbehältnissen: eines im Gebrauch, eines in Reserve
- Ausstattung mit einem automatischen Umschaltssystem, das automatisch auf das Reservebehältnis umschaltet, wenn das erste Druckbehältnis leer ist
- Ausstattung mit einem gut ablesbaren Druckmesser, damit das Krankenhauspersonal ein leeres Druckbehältnis sofort erkennen kann
- Für den Fall einer Unterbrechung der Stromversorgung müssen eine Notstromversorgung sowie ein weiteres Stickstoffmonoxid-Abgabesystem als Reserve vorhanden sein. Das Überwachungsgerät muss an eine Stromversorgung angeschlossen sein, die von der Funktion des Abgabesystems unabhängig ist.
- Die Neophyr-Therapie muss auch für die künstliche und manuelle Beatmung, beim Patiententransport und bei einer Wiederbelebung zur Verfügung stehen. Der Arzt muss Zugang zum Kopf des Patienten haben, um ein Reserve-Abgabesystem für Stickstoffmonoxid anzulegen.

Außerdem sollte für den Notfall ein Druckregler mit CE-Kennzeichen gemäß EU-Richtlinie 93/42/EEC und integriertem Durchflussmesser zur Verfügung stehen.

Überwachung der Methämoglobin-Konzentration

Nach dem Einatmen sind die terminalen Komponenten von Stickstoffmonoxid, die im systemischen Kreislauf ankommen, vorrangig Methämoglobin (MetHb) und Nitrat. Das Nitrat wird vor allem über das Harnsystem ausgeschieden, 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.

Überwachung der NO₂-Bildung

Stickstoffdioxid (NO₂) bildet sich sehr schnell in Gasmischungen, die Stickstoffmonoxid und O₂ enthalten. Stickstoffmonoxid reagiert mit Sauerstoff und produziert Stickstoffdioxid (NO₂) in unterschiedlichen Mengen, abhängig von den NO- und O₂-Konzentrationen. NO₂ 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 NO₂ mit einem geeigneten Verfahren aus dem System gespült werden. Die NO₂-Konzentration muss so niedrig wie möglich gehalten werden. Sie muss immer unter 0,5 ppm liegen. Steigt die NO₂-Konzentration über 0,5 ppm, muss das Abgabesystem auf eine Fehlfunktion untersucht, das NO₂-Analysengerät erneut kalibriert und Neophyr und/oder FiO₂ reduziert werden (wenn möglich).

Tritt eine unerwartete Veränderung der Neophyr-Konzentration auf, muss das Abgabesystem auf eine Fehlfunktion untersucht und das Analysengerät erneut kalibriert werden.

Während der Therapie muss die NO₂-Konzentration ständig überwacht werden. Nur so ist sichergestellt, dass die NO₂-Konzentration so niedrig wie möglich gehalten wird.

NO-Abgabesysteme müssen mit einem System zur kontinuierlichen NO₂-Überwachung ausgestattet sein, oder es muss ein zusätzliches NO₂-Überwachungssystem installiert werden. Um die Kontaktdauer von NO und Luft/Sauerstoff und damit die Bildung von NO₂ zu minimieren, sollten folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- Der NO-Zufuhrschlauch sollte hinter dem Befeuchter (wenn vorhanden) an den inspiratorischen Teil des Systems angeschlossen werden.
- Der Abstand zwischen NO-Einlass und dem Gasprobenschlauch zum Überwachungsgerät muss möglichst länger als 60 cm und kürzer als 90 cm sein. Dieser Abstand ermöglicht eine optimale Verdünnung des Stickstoffs und minimiert gleichzeitig die Bildung von NO₂, weil die Kontaktdauer zwischen Stickstoffmonoxid und Sauerstoff gering ist.

Mögliche Risiken für Blutungen und Hämostasestörungen

Tierversuche haben gezeigt, dass NO mit der Hämostase interagieren und zu verlängerten Blutungszeiten führen kann. Die an Erwachsenen gewonnenen Daten sind widersprüchlich. 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.

Mögliche Risiken beim Einsatz in Kombination mit anderen Vasodilatoren, die auf cGMP oder cAMP wirken

Die kombinierte Anwendung mit anderen Vasodilatoren (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 Vasodilatoren, die auf das cGMP- oder cAMP-System wirken, ist Vorsicht geboten.