

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INOMax® 800 ppm mol/mol, Inhalationsgas

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Stickstoffmonoxid (NO) 800 ppm mol/mol.

Ein 2-Liter-Druckbehälter mit einem Fülldruck von 155 bar abs. ergibt 307 Liter Gas bei einem Druck von 1 bar und 15°C. Ein 10-Liter-Druckbehälter mit einem Fülldruck von 155 bar abs. ergibt 1535 Liter Gas bei einem Druck von 1 bar und 15°C.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Inhalationsgas

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- für die Behandlung von Neugeborenen, die nach einer Schwangerschaftsdauer von ≥ 34 Wochen entbunden wurden, mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz, die mit klinischen oder echokardiographischen Anzeichen von pulmonaler Hypertonie einhergeht. Es dient der Verbesserung der Oxygenierung und der Reduzierung der Notwendigkeit extrakorporaler Membranoxygenierung.
- als Teil der Behandlung einer peri- und postoperativen pulmonalen Hypertonie bei Erwachsenen und bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen, Alter 0–17 Jahre, 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

Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN)

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

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

Pulmonale Hypertonie im Zusammenhang mit einer Herzoperation

Die Verordnung von Stickstoffmonoxid muss unter Aufsicht eines in der Herz-Thorax-An-

ästhesie 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. INOMax darf nur gemäß der Verordnung eines Anästhesisten oder Intensivmediziners verabreicht werden.

Dosierung

Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN)

Die empfohlene Höchstdosis für INOMax beträgt 20 ppm, und diese Dosis sollte nicht überschritten werden. In den klinischen Hauptstudien lag die Anfangsdosis bei 20 ppm. Bei möglichst schnellem Beginn und innerhalb von 4–24 Therapiestunden sollte die Dosis auf 5 ppm verringert werden, vorausgesetzt, die arterielle Oxygenierung ist bei dieser niedrigen Dosis adäquat. Die Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid sollte auf einer Dosis von 5 ppm beibehalten werden, bis eine Verbesserung in der Oxygenierung des Neugeborenen eintritt, wie z. B. eine FiO_2 (Fraktion des eingeatmeten Sauerstoffs) $< 0,60$.

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

Entwöhnung

Wenn die Unterstützung durch das Beatmungsgerät erheblich vermindert wurde, spätestens aber nach 96 Therapiestunden, sollte versucht werden, das Neugeborene von INOMax zu entwöhnen. Nach der Entscheidung zum Abbruch der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid wird die Dosis für 30 Minuten bis 1 Stunde auf 1 ppm reduziert. Wenn sich während der Verabreichung von INOMax mit einer Dosis von 1 ppm keine Veränderung in der Oxygenierung ergibt, wird die FiO_2 um 10% erhöht, die Zugabe von INOMax abgebrochen und das Neugeborene sorgfältig auf Anzeichen von Hypoxämie überwacht. Sinkt die Oxygenierung um $> 20\%$, wird die Therapie mit INOMax mit einer Dosis von 5 ppm wieder aufgenommen, und ein erneuter Abbruch der INOMax-Therapie sollte nach 12 bis 24 Stunden versucht werden. Säuglinge, die nach 4 Tagen noch nicht von INOMax entwöhnt werden können, sollten einer sorgfältigen Diagnostik auf andere Krankheiten unterzogen werden.

Pulmonale Hypertonie im Zusammenhang mit einer Herzoperation

INOMax darf erst nach Optimierung der konservativen Beatmung angewendet werden. In klinischen Studien wurde INOMax zusätzlich zu anderen perioperativen Standardbehandlungsmaßnahmen, einschließlich inotroper und vasoaktiver Arzneimittel, verabreicht. INOMax ist unter engmaschiger Überwachung der Hämodynamik und Oxygenierung anzuwenden.

Neugeborene, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche, Alter 0–17 Jahre

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 ausreichenden klinischen Wirkungen erzielt werden. 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.

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 ausreichenden klinischen Wirkungen erzielt werden. 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 INOMax 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 INOMax-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.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von INOmax bei Frühgeborenen, die nach einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 34 Wochen entbunden wurden, ist noch nicht nachgewiesen. Die aktuelle Datenlage ist in Abschnitt 5.1 dargestellt, jedoch können keine Behandlungs- oder Dosierungsempfehlungen ausgesprochen werden.

Art der Anwendung

Zur endotracheopulmonalen Anwendung.

Stickstoffmonoxid wird dem Patienten über ein künstliches Beatmungssystem nach Verdünnung mit einem Sauerstoff-/Luftgemisch unter Verwendung eines zugelassenen (CE-markierten) Systems für die Abgabe von Stickstoffmonoxid verabreicht. Vor Beginn der Therapie (beim Anschluss) ist sicherzustellen, dass die Einstellung für die Konzentration am Abgabegerät die gleiche ist wie die, die im Druckbehälter herrscht.

Das Abgabesystem muss eine konstante Konzentration von INOmax-Inhalationsgas bereitstellen, unabhängig vom Beatmungsgerät. Bei einem Beatmungsgerät für Neugeborene mit konstantem Fluss kann dies durch einen niedrigen Fluss von INOmax in den Inhalationsschlauch des Beatmungsgerätekreislauks erreicht werden. Beatmungsgeräte für Neugeborene mit intermittierendem Fluss können zu Spitzen in der Stickstoffmonoxidkonzentration führen. Das Stickstoffmonoxidabgabesystem für die Beatmung mit intermittierendem Fluss sollte Spitzen in der Stickstoffmonoxidkonzentration angemessen verhindern.

Die eingeatmete Konzentration von INOmax muss kontinuierlich im inspiratorischen Schenkel des Beatmungskreislaufs nahe am Patienten gemessen werden. An derselben Stelle müssen auch die Stickstoffdioxid (NO_2) Konzentration und FiO_2 unter Verwendung kalibrierter und zugelassener (CE-markierter) Überwachungsgeräte gemessen werden. Um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, müssen für INOmax (± 2 ppm der verschriebenen Dosis), NO_2 (1 ppm) und FiO_2 ($\pm 0,05$) geeignete Alarmer eingestellt werden. Der INOmax-Bealtnisdruck muss angezeigt werden, damit ein frühzeitiger Ersatz des Druckbehältnisses ohne unbeabsichtigte Therapieunterbrechung möglich ist. Ersatzdruckbehältnisse müssen aus diesem Grund zur Verfügung stehen. Die INOmax-Therapie muss auch für die manuelle Beatmung wie zum Beispiel Absaugen, Patiententransport und Wiederbelebung zur Verfügung stehen.

Für den Fall eines Systemausfalls oder Stromausfalls in der Wandsteckdose sollte eine Reserve-Batterie als Stromversorgung sowie ein weiteres Stickstoffmonoxidabgabesystem als Reserve vorhanden sein. Das Überwachungsgerät muss an eine von der Funktion des Abgabegeräts unabhängige Stromversorgung angeschlossen sein.

Die Obergrenze für die Stickstoffmonoxidexposition des Personals (mittlere Exposition) liegt nach Definition der Arbeitsschutzgesetzgebung in den meisten Ländern bei 25 ppm über 8 Stunden (30 mg/m³), das entsprechende Limit für NO_2 liegt bei 2–3 ppm (4–6 mg/m³).

Schulung in der Verabreichung

Bei der Schulung des Krankenhauspersonals müssen folgende Schlüsselemente behandelt werden:

Korrektur Aufbau und Verbindungen

- Verbindungen zum Druckbehälter 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 NO_2 aus dem System herausgespült wird)
- Einstellung des Geräts auf die korrekte Konzentration des zu verabreichenden Stickstoffmonoxids
- Einstellung der Überwachungsgeräte für NO , NO_2 und O_2 für hohe und niedrige Alarmgrenzen
- Verwendung des manuellen Reserve-Abgabesystems
- Verfahren für korrektes Austauschen der Druckbehältnisse und des Spülsystems
- Alarmmeldungen zur Fehlersuche/Fehlerbehebung
- Kalibrierung der Überwachungsgeräte für NO , NO_2 und O_2
- Verfahren für die monatliche Überprüfung der Systemleistung

Überwachung der Bildung von Methämoglobin (MetHb)

Es ist bekannt, dass die MetHb-Reduktase-Aktivität von Neugeborenen und Säuglingen im Vergleich zu Erwachsenen verringert ist. Der Methämoglobinwert muss innerhalb einer Stunde nach Beginn der INOmax-Therapie mit Hilfe eines Analysengerätes gemessen werden, das zuverlässig zwischen fötalem Hämoglobin und Methämoglobin unterscheiden kann. Liegt er bei $> 2,5\%$, muss die INOmax-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 1–2 Tage wiederholt werden.

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

Überwachung der Bildung von Stickstoffdioxid (NO_2)

Unmittelbar vor Beginn der Behandlung muss bei jedem Patienten NO_2 mit einem geeigneten Verfahren aus dem System gespült werden. Die NO_2 -Konzentration muss so niedrig wie möglich gehalten werden. Sie sollte immer unter 0,5 ppm liegen. Steigt die NO_2 -Konzentration über 0,5 ppm, muss das Abgabesystem auf eine Fehlfunktion untersucht, das NO_2 -Analysengerät erneut kalibriert und INOmax und/oder

FiO_2 , wenn möglich, reduziert werden. Tritt eine unerwartete Veränderung der INOmax-Konzentration auf, muss das Abgabesystem auf eine Fehlfunktion untersucht und das Analysengerät erneut kalibriert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Neugeborene mit bekannter Abhängigkeit von Rechts-Links-Shunt oder signifikantem Links-Rechts-Shunt des Blutes.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unzureichendes Ansprechen

Wenn 4–6 Stunden nach Beginn der INOmax-Therapie festgestellt wird, dass der Patient klinisch nicht ausreichend auf die Behandlung anspricht, sollten folgende Punkte in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die in ein anderes Krankenhaus überführt werden sollen, muss während des Transports Stickstoffmonoxid zur Verfügung stehen, um eine Verschlechterung ihres Zustands durch plötzliches Absetzen von INOmax zu verhindern. Notfallmaßnahmen, wie ggf. die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), sollten bei einer fortlaufenden Verschlechterung oder ausbleibender Besserung in Erwägung gezogen werden, definiert anhand von Kriterien je nach den lokalen Gegebenheiten.

Spezielle Patientenpopulationen

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

Die Behandlung mit inhaliertem Stickstoffmonoxid kann eine Herzinsuffizienz bei Vorliegen eines Links-Rechts-Shunts verschlimmern. Dies kommt von der durch inhaliertes Stickstoffmonoxid verursachten unerwünschten pulmonalen Vasodilatation, welche zu einer weiteren Zunahme der bereits vorhandenen pulmonalen Hyperperfusion führt, was folglich potentiell Vorwärts- oder Rückwärtsversagen zur Folge hat. Es wird daher empfohlen, vor der Verabreichung von Stickstoffmonoxid eine Katheterisierung der Pulmonalarterie oder eine echokardiographische Untersuchung der zentralen Hämodynamik durchzuführen. Inhaliertes Stickstoffmonoxid ist bei Patienten mit komplexen Herzfehlern, bei denen ein hoher Druck in der Pulmonalarterie zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs wichtig ist, mit Vorsicht anzuwenden.

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

Abbruch der Therapie

Die INOmax-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 INOmax ansprechen, kann es zu einer Verschlechterung der Oxygenierung und einem Anstieg des PAP kommen. Inhaliertes Stickstoffmonoxid sollte vorsichtig abgesetzt werden. Bei Patienten, die im Verlauf ihrer Behandlung mit inhaliertem Stickstoffmonoxid zu einer weiteren medizinischen Versorgung verlegt werden und die inhaliertes Stickstoffmonoxid benötigen, sind auch während des Transports mit inhaliertem Stickstoffmonoxid zu versorgen. Der Arzt muss am Bett des Patienten Zugriff auf ein zusätzliches Reservesystem zur Abgabe von Stickstoffmonoxid haben.

Bildung von Methämoglobin

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

Bildung von 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 Stickstoffmonoxidtoxikose muss reduziert werden, wenn die Konzentration von NO₂ 0,5 ppm übersteigt.

Wirkung auf Thrombozyten

Tierversuche haben gezeigt, dass NO mit der Hämostase interagieren und zu verlängerten Blutungszeiten führen kann. Die an Erwachsenen gewonnenen Daten widersprechen sich, und in randomisierten, kontrollierten Studien an termingerechtem und fast termingerechtem geborenen Neugeborenen mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz kam es nicht vermehrt zu Blutungskomplikationen.

Eine regelmäßige Überwachung der Hämostase und Messung der Blutungszeit während der Anwendung von INOmax über mehr als 24 Stunden wird empfohlen bei Patienten mit funktionellen oder quantitativen Thrombozytenanomalien, einem niedrigen Gerinnungsfaktor oder bei Patienten unter Antikoagulationstherapie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bislang wurden keine Studien zu 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. Stickstoffmonoxid-Donatoren, einschließlich Nitroprussidnatrium und Nitroglycerin, zusammen mit INOmax können das Risiko, eine Methämoglobinämie zu entwickeln, möglicherweise verstärken. INOmax wurde bisher mit Tolazolin, Dopamin, Dobutamin, Steroiden, Surfactant und Hochfrequenzbeatmung sicher eingesetzt.

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.

Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Methämoglobinbildung, wenn Arzneimittel mit einer bekannten Tendenz zur Erhöhung der Methämoglobinkonzentration (z. B. Alkyl-nitrate und Sulfonamide) gleichzeitig mit Stickstoffmonoxid verabreicht werden. Daher sollten Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie zur Erhöhung der Methämoglobinkonzentration führen, während der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid mit Vorsicht angewendet werden. Prilocain kann oral, parenteral oder topisch verabreicht Methämoglobinämie verursachen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn INOmax gleichzeitig mit Arzneimitteln, die Prilocain enthalten, verabreicht wird.

In Gegenwart von Sauerstoff oxidiert Stickstoffmonoxid schnell zu Derivaten, welche toxische Wirkungen auf das bronchiale Epithel und die Alveolenkapillarmembran haben. Die dabei gebildete Hauptkomponente ist NO₂; sie kann Entzündungen und Schädigungen der Atemwege hervorrufen. Tierexperimentelle Studien haben auf eine erhöhte Anfälligkeit für Atemwegsinfektionen nach Exposition gegenüber NO₂ in geringen Konzentrationen hingewiesen. Während der Behandlung mit Stickstoffmonoxid sollte die NO₂-Konzentration < 0,5 ppm betragen im Stickstoffmonoxid dosierungsbereich < 20 ppm. Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt die NO₂-Konzentration 1 ppm übersteigt, muss die Stickstoffmonoxidtoxikose umgehend reduziert werden. Siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur NO₂-Überwachung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Stickstoffmonoxid bei Schwangeren vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Ob Stickstoffmonoxid in die menschliche Milch übertritt, ist unbekannt.

INOmax sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ein plötzlicher Abbruch der 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 INOmax. Rebound-Reaktionen können in den frühen wie in den späteren Stadien der Behandlung beobachtet werden.

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

Tabelle der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle werden Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit der Anwendung von INOmax entweder aus der CINRGI-Studie, an der 212 Neugeborene teilnahmen oder aus der Überwachung des Arzneimittels im Markt nach seiner Zulassung bei Neugeborenen (Lebensalter < 1 Monat) berichtet wurden. Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention angegeben: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von INOmax 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 INOmax-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.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie ^a	–	Methämoglobinämie ^a	–	–	–
Herzerkrankungen	–	–	–	–	–	Bradykardie ^b (nach abruptem Absetzen der Therapie)
Gefäßerkrankungen	–	Hypotonie ^{a,b,d} nach abruptem Absetzen der Therapie	–	–	–	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	Atelektasen ^a	–	–	–	Hypoxie ^{b,d} Dyspnoe ^c Engegefühl in der Brust ^c Trockener Hals ^c
Erkrankungen des Nervensystems	–	–	–	–	–	Kopfschmerzen ^c Schwindel ^c

^a Im Rahmen der klinischen Studie.

^b Im Rahmen der Überwachung des Arzneimittels im Markt.

^c Im Rahmen der Überwachung des Arzneimittels im Markt bei medizinischem Fachpersonal nach versehentlicher Exposition.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Atemwegsprodukte ATC-Code R07AX01

Stickstoffmonoxid ist eine Verbindung, die von vielen Körperzellen gebildet werden kann. Es relaxiert die glatte Gefäßmuskulatur durch Bindung an die Hämoeinheit 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. INOmax 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 niedrigen Ventilations/Perfusions-(V/Q)-Quotienten zu Bereichen mit normalen Quotienten.

Persistierende pulmonale Hypertonie von Neugeborenen (PPHN) tritt als primäre Fehlentwicklung oder als sekundäre Erkrankung in Folge anderer Krankheiten wie Mekoniumaspirationssyndrom (MAS), Lungenentzündung, Sepsis, hyaline Membrankrankheit, angeborene Zwerchfellhernie (CDH) und pulmonale Hypoplasie auf. Bei diesen Zuständen ist der pulmonale vaskuläre Gefäßwiderstand (PVR) erhöht, was zu Hypoxämie und als Folge sekundär zu einem Rechts-Links-Shunt des Blutes durch den offenen Ductus arteriosus und das Foramen ovale führt. Bei Neugeborenen mit PPHN verbessert INOmax die Oxygenierung (erkennbar durch eine signifikante Erhöhung des PaO₂).

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

In der NINOS-Studie wurden 235 Neugeborene mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz randomisiert und erhielten 100 % O₂ mit (n = 114) oder ohne (n = 121) Stickstoffmonoxid, meistens mit einer Anfangskonzentration von 20 ppm, wobei die Entwöhnung auf niedrigere Dosen mit einer medianen Expositionsdauer von 40 Stunden möglich war. In dieser randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie sollte festgestellt werden, ob Stickstoffmonoxid-Inhalationsgas das Auftreten von Tod und/oder die Einleitung einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) verringern würde. Bei Neugeborenen mit suboptimalem Ansprechen auf 20 ppm wurde untersucht, ob sie auf 80 ppm Stickstoffmonoxid oder Kontrollgas ansprechen. Die kombinierte Inzidenz von Tod und/oder Einleitung von ECMO (der prospektiv definierte primäre Endpunkt) zeigte einen signifikanten Vorteil für die mit Stickstoffmonoxid behandelte Gruppe (46 % vs. 64 %, p = 0,006). Die Daten wiesen ferner darauf hin, dass es für die höhere Stickstoffmonoxidkonzentration zusätzliche Vorteile gibt. Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse traten in beiden Gruppen mit ähnlichen Inzidenzraten auf. Die zur Verlaufskontrolle durchgeführten Folge-Untersuchungen im Alter von 18–24 Monaten waren in beiden Gruppen hinsichtlich der geistigen, motorischen, audiologischen und neurologischen Bewertungen vergleichbar.

In der CINRGI-Studie wurden 186 terminergerechte und fast terminergerechte Neugeborene mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz und ohne Lungenhypoplasie entweder auf INOmax (n = 97) oder auf Stickstoffgas (Placebo; n = 89) mit einer Anfangsdosis von 20 ppm randomisiert, wobei die Dosis innerhalb von 4 bis 24 Stunden auf 5 ppm verringert wurde; die mittlere Expositionsdauer betrug 44 Stunden. Der prospektiv definierte primäre Endpunkt war die Durchführung von ECMO. In der INOmax-Gruppe benötigten signifikant weniger Neugeborene ECMO als in der Kontrollgruppe (31 % vs. 57 %, p < 0,001). Die INOmax-Gruppe wies eine signifikant ver-

besserte Oxygenierung auf, gemessen anhand von PaO₂, OI und alveolarem-arteriellem Gradienten (p < 0,001 für alle Parameter). Von den 97 mit INOmax behandelten Patienten wurde das Prüfmedikament bei 2 (2 %) wegen Methämoglobinspiegeln > 4 % abgesetzt. Häufigkeit und Anzahl unerwünschter Ereignisse waren in beiden Studiengruppen vergleichbar.

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

In der INOT27-Studie wurden 795 Frühgeborene (GA < 29 Wochen) mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz entweder auf INOmax (n = 395) in einer Dosis von 5 ppm oder Stickstoff (Placebo; n = 400) randomisiert, beginnend mit den ersten 24 Lebensstunden und mit einer Behandlungsdauer von mindestens 7 Tagen und bis zu 21 Tagen. Der primäre Zielparameter der kombinierten Wirksamkeitsendpunkte für Tod oder Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) bei einem Gestationsalter von 36 Wochen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen, selbst bei Anpassung nach Gestationsalter als Kovariate (p = 0,40) oder mit dem Geburtsgewicht als Kovariate (p = 0,41). Bei insgesamt 114 (28,9 %) der mit iNO behandelten Neugeborenen trat eine intraventrikuläre Blutung (IVB) auf, im Vergleich zu 91 (22,9 %) in der Kontrollgruppe. Die Gesamtzahl der Todesfälle in Woche 36 war in der iNO-Gruppe leicht erhöht; 53/395 (13,4 %) verglichen mit 42/397 (10,6 %) in der Kontrollgruppe. Die INOT25-Studie, welche die Wirkungen von iNO bei Frühgeborenen mit hypoxischer Insuffizienz untersuchte, zeigte keine Verbesserung hinsichtlich der Anzahl von

Überlebenden ohne BPD. In dieser Studie wurde jedoch kein Unterschied bezüglich der Häufigkeit von IVB oder Todesfällen beobachtet. Die BALLR1-Studie, die ebenfalls die Wirkungen von iNO bei Frühgeborenen beurteilte, bei der die Behandlung mit iNO allerdings nach 7 Tagen in einer Dosis von 20 ppm begonnen wurde, ergab in Gestationswoche 36 eine signifikant höhere Anzahl lebender Neugeborene ohne BPD: 121 (45 %) verglichen mit 95 (35,4 %), $p < 0,028$. Diese Studie ergab keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen.

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

Stickstoffmonoxid besitzt ein ungebundenes Elektron, das das Molekül reaktionsfähig macht. In biologischem Gewebe kann Stickstoffmonoxid mit Superoxid (O_2^-) Peroxynitrit bilden, eine instabile Verbindung, die durch weitere Redoxreaktionen Gewebeschäden hervorrufen kann. Außerdem hat Stickstoffmonoxid eine Affinität zu Metalloproteinen und kann ebenso mit Sulfhydryl-Gruppen in Proteinen reagieren und Nitrosylverbindungen bilden. Die klinische Bedeutung der chemischen Reaktivität von Stickstoffmonoxid im Gewebe ist nicht bekannt. Studien zeigen, dass Stickstoffmonoxid bei Atemwegskonzentrationen von 1 ppm pharmakodynamische Effekte auf die Lunge hat.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die Pflicht zur Einreichung von Studienergebnissen zu INOmax 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 Kapillarnetz, wo es Verbindungen mit 60–100%ig sauerstoffsättigtem 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 Stickstoffmonoxidexpositions-konzentration unter-

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

Nitrat ist der mit dem Urin ausgeschiedene Stickstoffmonoxid-Hauptmetabolit. Er steht für $> 70\%$ der inhalierten Stickstoffmonoxidosis. 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 nicht-klinischen Studien 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 akute Toxizität steht im Zusammenhang mit einer durch einen erhöhten Methämoglobinspiegel verursachten Anoxie.

Stickstoffmonoxid ist in einigen Testmodellen genotoxisch. Bei inhalativen Expositionen in Ratten bis zur empfohlenen Dosis von 20 ppm für 20 Stunden/Tag für bis zu zwei Jahre, gab es keine Hinweise auf eine karzinogene Wirkung. Höhere Expositionen wurden nicht untersucht.

Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

NO reagiert in Anwesenheit von Sauerstoff rasch zu NO_2 (siehe Abschnitt 4.5).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Alle Anweisungen zur Handhabung von Druckgefäßen müssen befolgt werden.

Druckbehältnisse in Gebäuden in gut belüfteten Räumen oder im Freien in belüfteten Schuppen aufbewahren, wo sie vor Regen und direkter Sonneneinstrahlung geschützt sind.

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

Lagerung in der Apotheken-Abteilung

Die Druckbehältnisse sind an einem gut belüfteten, sauberen und verschlossenen Ort, der nur für die Aufbewahrung medizinischer Gase bestimmt ist, zu lagern. An diesem Aufbewahrungsort sollte ein spezieller Platz für die Lagerung von Stickstoffmonoxid-Druckbehältnissen vorgesehen sein.

Lagerung in der medizinischen Abteilung

Die Druckbehältnisse sind an einem Ort aufzustellen, der mit entsprechendem Zubehör ausgestattet ist, um die Druckbehältnisse aufrecht stehend zu befestigen.

Transport der Druckbehältnisse

Die Druckbehältnisse sind mit entsprechenden Vorrichtungen zu transportieren, um sie vor Stößen oder Umfallen zu schützen.

Bei der Überführung von Patienten, die mit INOmax behandelt werden, zwischen Krankenhäusern oder innerhalb eines Krankenhauses sind die Druckgasbehälter so zu befestigen, dass 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2-Liter bzw. 10-Liter-Aluminium-Druckbehälter (erkennbar an der aquamarinblauen Schulter und dem weißem Körper) mit einem Fülldruck von 155 bar, ausgestattet mit einem Edelstahl-Überdruckventil (Restdruckventil) mit spezifischem Entnahmeanschluss.

Verpackungsgrößen:

2-Liter-Aluminium-Druckbehälter
10-Liter-Aluminium-Druckbehälter

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen zum Gebrauch/zur Handhabung von INOmax

Beim Anschluss eines INOmax-Druckbehältnisses an das Abgabesystem ist sicherzustellen, dass die Konzentration die gleiche ist wie die, für die das System eingerichtet ist.

Zur Vermeidung von Unfällen müssen folgende Anweisungen unbedingt beachtet werden:

- Der einwandfreie Zustand des Materials muss vor Gebrauch überprüft werden.
- Die Druckbehältnisse müssen sicher befestigt werden, um das Umfallen zu verhindern.
- Das Ventil darf nicht gewaltsam geöffnet werden.
- Druckbehältnisse, deren Ventil nicht durch eine Kappe oder eine Hülle geschützt ist, dürfen nicht verwendet werden.
- Eine spezielle Verbindung mit einem 30-mm-Gewinde, das für den medizinischen Gebrauch bestimmt ist, entsprechend ISO 5145 und ein Druckregler, der einen Druck zulässt, der zumindest das 1,5-Fache des maximalen Betriebsdrucks beträgt, ist erforderlich.

ckes (155 bar) des Druckverhältnisses beträgt, sollte verwendet werden.

- Der Druckregler sollte vor jedem neuen Gebrauch mit einer Stickstoff-Stickstoffmonoxid-Mischung gespült werden, um eine Inhalation von Stickstoffdioxid auszuschließen.
- Defekte Ventile dürfen nicht repariert werden.
- Der Druckregler darf nicht mit einer Zange angezogen werden, weil dadurch die Dichtung zerstört werden kann.

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. Polytrifluorchloräthylen, 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.

Die Installation eines Stickstoffmonoxid-Leitungssystems mit Druckbehältnis-Zufuhrstation, festen Netzen und Terminals ist verboten.

Im Allgemeinen ist es nicht notwendig, überschüssiges Gas abzusaugen. Es sollte jedoch die Qualität der Umgebungsluft am Arbeitsplatz berücksichtigt werden und Spurenkonzentrationen von NO oder NO₂/NO_x dürfen die festgelegten nationalen Grenzwerte für die Exposition am Arbeitsplatz nicht überschreiten. Bei versehentlicher Exposition des Krankenhauspersonals gegenüber INOmax traten Nebenwirkungen auf (siehe Abschnitt 4.8).

Anweisung zur Entsorgung des Druckbehältnisses

Leere Druckbehältnisse sollten nicht weggeworfen werden; sie werden vom Lieferanten zurückgenommen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Linde Healthcare AB
181 81 Lidingö
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/194/003, EU/1/01/194/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. August 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
01. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

09/2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetpräsenz der Europäischen Arzneimittelagentur (www.ema.europa.eu) verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt