

## Risiko von Rebound-Effekten und Vorsichtsmaßnahmen beim Beenden der Behandlung

Um das Risiko eines Rebound-Effekts (Verschlechterung 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 (SpO<sub>2</sub>) überwacht werden.

### Neugeborene

Wenn die Unterstützung durch das Beatmungsgerät erheblich vermindert wurde, spätestens aber nach 96 Therapiestunden, sollte versucht werden, das Neugeborene von Neophyr zu entwöhnen. Nach der Entscheidung zum Abbruch der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid wird die Dosis für 30 Minuten bis 1 Stunde auf 1 ppm reduziert. Wenn sich während der Verabreichung von Neophyr mit einer Dosis von 1 ppm keine Veränderung in der Oxygenierung ergibt, wird die FiO<sub>2</sub> um 10% erhöht, die Zugabe von Neophyr abgebrochen und das Neugeborene sorgfältig auf Anzeichen von Hypoxämie überwacht. Sinkt die Oxygenierung um > 20%, wird die Therapie mit Neophyr mit einer Dosis von 5 ppm wieder aufgenommen, und ein erneuter Abbruch der Neophyr-Therapie sollte nach 12 bis 24 Stunden versucht werden. Säuglinge, die nach 4 Tagen noch nicht von Neophyr entwöhnt werden können, sollten einer sorgfältigen Diagnostik auf andere Krankheiten unterzogen werden.

### 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, und das Methämoglobin wird durch Methämoglobin-Reduktase verringert. Bei Neugeborenen und Säuglingen ist die MetHb-Reduktase-Aktivität im Vergleich zu Erwachsenen geringer. Deswegen muss die Methämoglobin-Konzentration im Blut überwacht werden. Der Methämoglobinwert muss innerhalb einer Stunde nach Beginn der Neophyr-Therapie mithilfe eines Analysengerätes gemessen werden, das zuverlässig zwischen fötalem Hämoglobin und Methämoglobin unterscheiden kann. Liegt er bei > 2,5%, muss die Neophyr-Dosis reduziert werden, und die Anwendung von reduzierenden Wirkstoffen wie Methylenblau sollte in Betracht gezogen werden. Obwohl der Methämoglobinwert gewöhnlich nicht signifikant ansteigt, wenn die erste Messung niedrig war, sollten die Messungen des Methämoglobinwerts vorsichtshalber alle 12–24 Stunden wiederholt werden. Bei Erwachsenen, die sich einer Herzoperation unterziehen, muss der Methämoglobinwert innerhalb einer Stunde nach Beginn der Neophyr-Therapie gemessen werden. Steigt der Anteil an Methämoglobin auf einen Wert, der potenziell eine adäquate Sauerstoffzufuhr beeinträchtigt, ist die Neophyr-Dosis zu senken und die Anwendung reduzierender Wirkstoffe wie Methylenblau zu erwägen.

## Informationsmaterial als risikominimierende Maßnahme für Neophyr 225ppm, 450ppm und 1000 ppm mol/mol, Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

Dieses Informationsmaterial zur Anwendung von Neophyr wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um die wichtigsten Risiken, die mit der Anwendung von Neophyr verbunden sein können, darzulegen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Neophyr zu erhöhen. Dieses Informationsmaterial ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Neophyr verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

## Überwachung der NO<sub>2</sub>-Bildung

Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>) bildet sich sehr schnell in Gasgemischen, die Stickstoffmonoxid und O<sub>2</sub> enthalten. Stickstoffmonoxid reagiert mit Sauerstoff und produziert Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>) in unterschiedlichen Mengen, abhängig von den NO- und O<sub>2</sub>-Konzentrationen. NO<sub>2</sub> ist ein toxisches Gas, das eine entzündliche Reaktion in den Atemwegen auslösen kann. Deswegen muss seine Bildung streng überwacht werden.

Unmittelbar vor Beginn der Behandlung muss bei jedem Patienten NO<sub>2</sub> mit einem geeigneten Verfahren aus dem System gespült werden. Die NO<sub>2</sub>-Konzentration muss so niedrig wie möglich gehalten werden.

Sie muss immer unter 0,5 ppm liegen.

Steigt die NO<sub>2</sub>-Konzentration über 0,5 ppm, muss das Abgabesystem auf eine Fehlfunktion untersucht, das NO<sub>2</sub>-Analysengerät erneut kalibriert und Neophyr und/oder FiO<sub>2</sub> 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 NO<sub>2</sub>-Konzentration ständig überwacht werden. Nur so ist sichergestellt, dass die NO<sub>2</sub>-Konzentration so niedrig wie möglich gehalten wird.

NO-Abgabesysteme müssen mit einem System zur kontinuierlichen NO<sub>2</sub>-Überwachung ausgestattet sein, oder es muss ein zusätzliches NO<sub>2</sub>-Überwachungssystem installiert werden.

Um die Kontaktdauer von NO und Luft/Sauerstoff und damit die Bildung von NO<sub>2</sub> 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 NO<sub>2</sub>, 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, und in randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien an Neugeborenen ist kein Anstieg signifikanter Blutungskomplikationen beobachtet worden. Bei Patienten mit quantitativen oder funktionellen Thrombozytenanomalien, einem niedrigen Gerinnungsfaktor oder bei Patienten unter Antikoagulationstherapie wird eine Überwachung der Blutungszeiten während der Anwendung von Neophyr über mehr als 24 Stunden empfohlen.

## 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.