Air Liquide HEALTHCARE

KINOX™

Innovation die begeistert

für die Verabreichung und Überwachung von inhalativem NO



MEDIZIN

TECHNOLOGIE

SERVICES

Akute pulmonal-arterielle Hypertonie

Definition der schweren, akuten pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH)

- Die akute pulmonalarterielle Hypertonie gilt bei diesen Werten als schwer:

mPAP > 50 mm Hg[1]

mPAP / mSAP > 50%[2]

mPAP: mean Pulmonary Arterial Pressure (mittlerer pulmonalarterieller Druck)
mSAP: mean Systemic Arterial Pressure (mittlerer systemarterieller Druck)

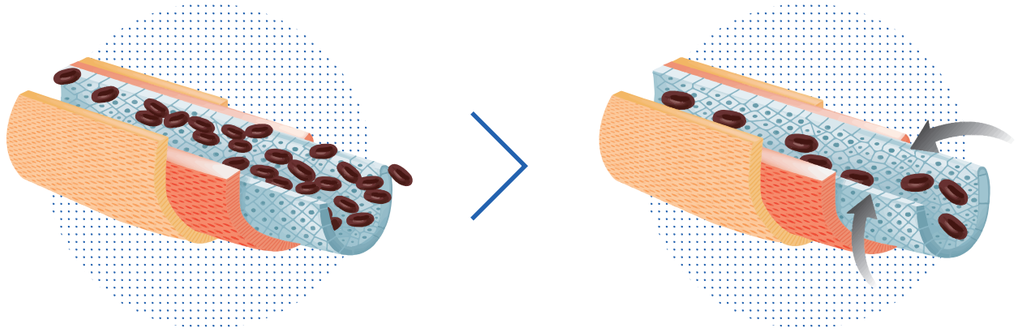
Die PAH ist verbunden mit dem Verlust des funktionellen Gleichgewichts in den Arteriolen der Lunge durch[1]:

Abfall der Produktion von antiproliferativen Vasodilatatoren

- Prostacyclin
- Körpereigenes Stickstoffmonoxid

Erhöhung der Produktion von proliferativen Vasokonstriktoren

- Endothelin
- Thromboxan



Funktionale präpulmonale Arteriolen

Vasokonstriktion der präpulmonalen Arteriolen

Literaturreferenzen siehe Seite 11.

Den Teufelskreis durchbrechen

Akute oder subakute Form der PAH[1]

Sie tritt im Rahmen einer hypoxischen Atemwegserkrankung oder nach einer Herzoperation auf, insbesondere wenn ein extrakorporaler Kreislauf verwendet werden musste.

Der Teufelskreis

Der Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks und des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) erhöht die perioperative Mortalität und Morbidität durch eine Beeinträchtigung der Rechtsherzfunktion und somit der Oxygenierung[2].

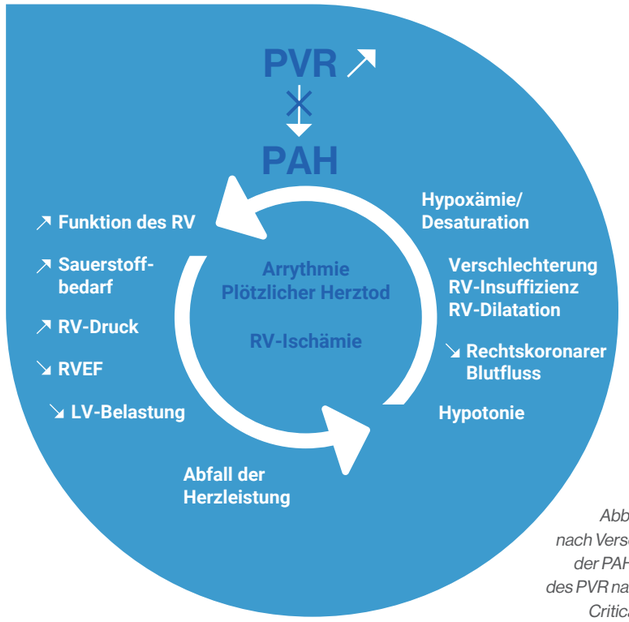


Abb. Teufelskreis nach Verschlimmerung der PAH und Anstieg des PVR nach Price et al. Critical Care 2013[3]

Eine PAH-Krise ist ein echter Notfall[4]: für den Patienten ist es lebenswichtig, dass die akute pulmonale Hypertonie schnell und effektiv unter Kontrolle gebracht wird.

Inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) durchbricht den Teufelskreis durch eine Senkung des PVR[3].

PVR: Pulmonary Vascular Resistance (pulmonaler Gefäßwiderstand); RVEF: right ventricular ejection fraction (Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels)

Literaturreferenzen siehe Seite 11.

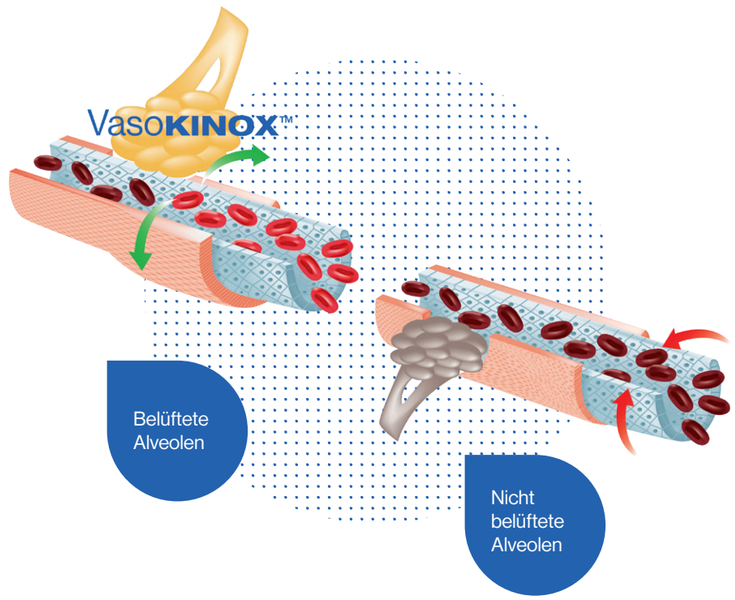
VasoKINOX™ Pharmakologische Eigenschaften

Die 3 zentralen Ziele bei der Behandlung der PAH[3,5]

- rasche Reversion der pulmonalen Vasokonstriktion
- selektive Wirkung
- keine Beeinträchtigung der nicht belüfteten Alveolen

VasoKINOX™ (Wirkstoff Stickstoffmonoxid), ist ein selektiver pulmonaler Vasodilatator, der von Air Liquide Healthcare entwickelt wurde und folgende Eigenschaften besitzt:

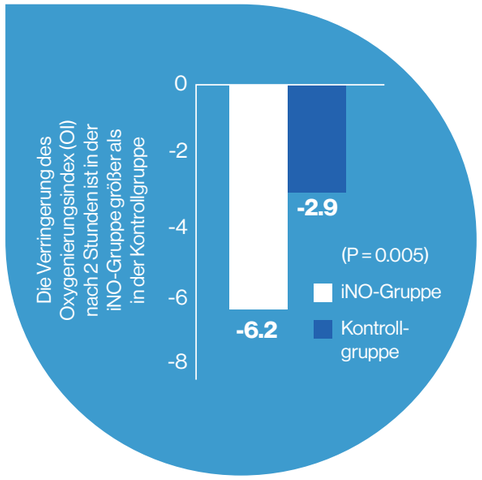
- rasche und reversible Wirkung[6]
- selektive vasodilatatorische Wirkung für den pulmonalarteriellen Kreislauf[6]
- Wirksamkeit nur bei vorheriger Vasokonstriktion[6]
- ohne systemische Effekte[5]
- Verringerung des Shunt-Effekts durch Wirkung nur auf belüftete Alveolen[5]



Literaturreferenzen siehe Seite 11.

VasoKINOX™ zur Behandlung von PPHN

Bei persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) sind für VasoKINOX™ (Wirkstoff Stickstoffmonoxid) folgende Wirkungen belegt:



Verbesserung der arteriellen Oxygenierung und Verkürzung der Gerätebeatmung und des Aufenthalts auf der Intensivstation (Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group)[7].

Mercier[7]: Prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zu inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) bei Frühgeborenen (< 33 Wochen) und nahezu reifen (> 33 Wochen) Neugeborenen mit respiratorischer Insuffizienz und einem Oxygenierungsindex (OI) zwischen 12,5 und 30,0 bzw. zwischen 15,0 und 40,0 wenn eine unterstützende Beatmung erforderlich war. Die Patienten erhielten entweder 10 ppm iNO (n=105) oder eine Kontrolltherapie mit Beatmung (n=99). Primärer Endpunkt war der OI nach 2 Stunden.

Senkung der Inzidenz der Einleitung einer extrakorporalen Membranoxygenierung (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)[8,9] ohne Erhöhung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen bis zum Alter von 1 Jahr[10].

- Zusammenfassung der großen, multizentrischen, randomisierten Studien zu iNO bei hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz (HRF) oder PPHN, welche die Auswirkung von iNO auf ECMO-Anwendung, Mortalität und Störungen der Entwicklung des Nervensystems zeigt

Studie	N	Anfänglicher Oxygenierungsindex	% ECMO		% Mortalität	
			Kontrolle	**iNO**	Kontrolle	iNO
Neonatal iNO Study Group[8]	235	≥ 25	**55**	**39***	17	14
Clark et al[9]	248	≥ 25	**64**	**34***	11	8

* *p < 0.05*; signifikante Reduzierung

The Neonatal Inhaled Nitrix Oxide Study Group[8]: Prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie zu inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) bei reif oder nahezu reif geborenen (≥ 34 Schwangerschaftswochen und ≤ 14 Tage alt) Säuglingen mit hypoxischer respiratorischer Insuffzienz und einem OI von ≥ 25, bei denen eine unterstützende Beatmung erforderlich war. Die Patienten erhielten vor der Randomisierung die aggressivsten Therapieformen. Sie erhielten maximal 14 Tage lang entweder 20 ppm iNO (n=114) oder 100%igen Sauerstoff (n=121). Primärer Endpunkt waren Einsatz der ECMO bzw. Tod bis Tag 120.

Clark[9]: Randomisierte, für den Arzt verblindete, placebokontrollierte, multizentrische Studie zu niedrig dosiertem inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) bei nahezu reifen Neugeborenen (≥ 34 Schwangerschaftswoche und ≤ 4 Tage alt) mit PPHN und einem OI ≥ 25, bei denen eine unterstützende Beatmung erforderlich war. Das iNO (n=126) wurde in Dosen von 20 ppm über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden, gefolgt von 5 ppm über einen Zeitraum bis zu 96 Stunden verabreicht. Die in der Placebogruppe randomisierten Patienten erhielten N_2-Gas (n=122). Primärer Endpunkt war der OI nach 2 Stunden.

Literaturreferenzen siehe Seite 11.

VasoKINOX™ Einsatz in der Kardiologie

Bei der Behandlung pulmonalarterieller Hypertonie nach einer Herzoperation sind für VasoKINOX™ (Wirkstoff Stickstoffmonoxid) folgende Wirkungen belegt:

Neugeborene und Säuglinge

- Verringerung der Anzahl der PAH-Krisen. Außerdem werden Extubationskriterien schneller erreicht[11]

Miller[11]: Prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zu inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und hohem Risiko einer pulmonalen Hypertonie. Die Patienten erhielten bis zur Extubation entweder 10 ppm iNO (n=63) oder Placebo-Stickstoff (n=61). Primärer Endpunkt war die Anzahl der PAH-Krisen.

- Verbesserung der systemischen und pulmonalen Hämodynamik (transpulmonaler Druckgradient [TPG], zentraler Venendruck [CVP]) und Verkürzung der Gerätebeatmung nach Fontan-Operation in Kombination mit Milrinon bei Kindern[12]

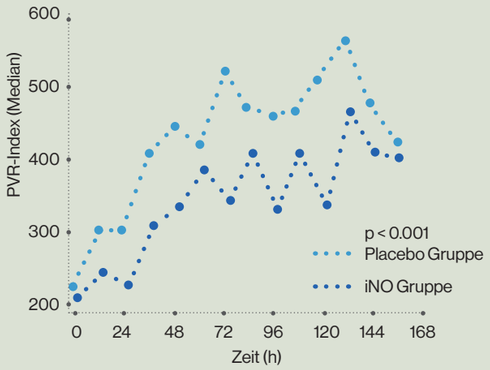
Cai[12]: Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zum Kombinationseffekt von iNO und Milrinon auf den Lungenkreislauf bei Patienten nach Fontan-Operation. Die Patienten erhielten entweder > 20 ppm iNO (n=15), 0,5 µg/kg/min Milrinon (n=15) oder eine Kombination aus beiden Wirkstoffen (n=16). Primäre Outcomes waren die pulmonale (TPG und CVP) und die systemische Hämodynamik sowie die Oxygenierung des arteriellen Bluts.

Erwachsene

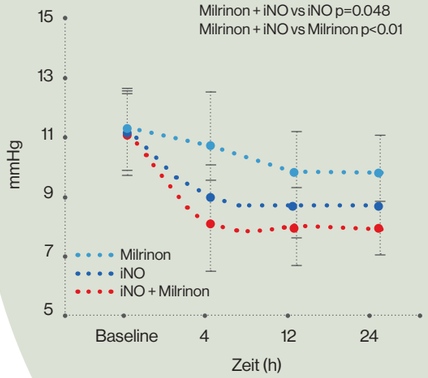
- Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands und des pulmonalarteriellen Drucks unmittelbar nach der Herztransplantation bei Erwachsenen[13]
- niedrigere Herzfrequenz, höhere Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels und geringere Notwendigkeit einer Behandlung mit Vasopressoren[14]



PVR-INDEX (MEDIAN) IM ZEITLICHEN VERLAUF



TRANSPULMONALER GRADIENT



VasoKINOX™ senkt den pulmonalarteriellen Druck selektiv und verbessert die Rechtsherzfunktion und die Oxygenierung durch Erhöhung des pulmonalen Blutflusses[15,16]

Literaturreferenzen siehe Seite 11.



VasoKINOX™ Arzneimittel

VasoKINOX™ ist in Verbindung mit künstlicher Beatmungsunterstützung und anderen geeigneten Wirkstoffen angezeigt für die Behandlung:[6]

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

VasoKINOX™ ist in folgender Darreichungsform und Zylindergröße erhältlich[6]

- Darreichungsform: 800 ppm (mol/mol)
- anwenderfreundlicher 11-Liter-Zylinder mit Rollenuntersatz

Auf der neuen Etikettierung von AIR LIQUIDE Deutschland GmbH sind Wirkstoff und Darreichungsform eindeutig zu erkennen.



Die 11-Liter-Zylinder sind leicht zu heben, zu transportieren und zu bedienen.

Literaturreferenzen siehe Seite 11.

VasoKINOX™ Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach dem medizinischen Zustand und dem Alter des Patienten.

Die Anfangsdosis von VasoKINOX™ sollte 20 ppm betragen, es gilt jedoch weiterhin als Regel das Prinzip der niedrigsten wirksamen Dosis, um die Toxizität zu begrenzen.[6]

Art der Verabreichung

VasoKINOX™ ist im Beatmungskreislauf mit einem Luft-Sauerstoff-Gemisch zu verdünnen.[6]

Ein Gerät zur Abgabe von VasoKINOX™ muss folgende Bedingungen erfüllen:

- zuverlässige und kontinuierlich präzise Dosierung[5]
- konstante Konzentration[16]
- sehr niedrige Dosierung (1 ppm) für erfolgreiches Weaning (Entwöhnung)[6]

Das System muss zudem ein Backup-NO-Verabreichungssystem umfassen, um unter allen Umständen eine ununterbrochene Behandlung zu gewährleisten.[16]

Überwachung der Behandlung[5,6]

Die eingeatmeten NO- und NO_2-Konzentrationen sowie FiO_2 müssen kontinuierlich im inspiratorischen Schenkel des Schlauchsystems in Patientennähe mit einem zugelassenen Überwachungsgerät einschließlich Alarmsystemen gemessen werden.

Entwöhnung[6]

Die VasoKINOX™ Behandlung darf nicht abrupt abgebrochen werden, um die Gefahr einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks bzw. der Induzierung einer erneuten Hypoxämie zu vermeiden. Die Entwöhnung von VasoKINOX™ muss schrittweise erfolgen und ist mit Vorsicht durchzuführen.

Literaturreferenzen siehe Seite 11.



SoKINOX™ Technologie

SoKINOX™ ist die neue Technologie zur Applikation von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO).



Breite: 540mm
Tiefe: 450mm
Höhe: 1.600mm



SoKINOX™ ist mit einer automatischen Flaschenumschalt-funktion ausgestattet, die eine unterbrechungs-freie Versorgung durch 2 angeschlossene Druck-gasbehälter gewährleistet



SoKINOX™ Technologie

Universeller Einsatz

- **SoKINOX™** funktioniert dank seiner Sensortechnologie mit allen Beatmungsmodi oder -einstellungen und bei allen Patiententypen, zur Verbesserung der Oxygenierung, um eine invasive Behandlung des Patienten zu vermeiden.

Intuitive Bedienung

- Der große Farb-Touchscreen reduziert den Arbeitsaufwand. Die Benutzeroberfläche ist intuitiv bedienbar, ermöglicht eine zeitsparende Inbetriebnahme und schnelle Reaktion auf den Patienten. Die relevanten Parameter und die kontinuierliche Abgabe von iNO werden fortlaufend überwacht. Alarmmeldungen erfolgen akustisch und sind übersichtlich dargestellt.

Kompaktes Design

- Das kompakte Design kombiniert ein iNO-Dosier und Überwachungsgerät und ein integriertes Backup-System zur iNO Verabreichung für Notfälle, in Haus Transport und Alveolarrekrutierung, für ein außergewöhnlich hohes Maß an Patientensicherheit.

SoKINOX™ vereint eine anwenderfreundliche Gerätebedienung und eine zuverlässige Applikation der klinisch relevanten Dosis von inhalativem Stickstoffmonoxid.

SoKINOX™ verfügt über eine automatische Flaschenumschaltung. Somit ist bei zwei angeschlossenen Druckgasbehältern die Kontinuität der iNO Behandlung gewährleistet.

Ansprechpartner AIR LIQUIDE Deutschland GmbH
Hergestellt von iNOsystems France
Medizinprodukt der Klasse IIb CE 0123

KINOX™ + Services



KINOX™+, bietet eine breite Palette von Serviceleistungen, um Sie jederzeit zu unterstützen

Zur Inbetriebnahme

- Ausführliches Schulungsprogramm mit Theorie und Praxis für medizinische Fachkräfte und technische Support-teams
- Lieferung des vollständigen Versorgungspaketes bestehend aus: Arzneimittel, Applikationsgerät und Service

Jederzeit

- Kurzanweisungen im Digitalformat, @-KINOX, zugänglich über einen am Gerät angebrachten QR-Code mit Gedächtnis-hilfen im Hinblick auf die wesentlichen Schritte beim Einsatz des SoKINOX™

Bei Bedarf

- Austausch und Unterstützung bei weiteren Fragestellungen durch unser Expertenteam

KINOX™+ enthält auch präventive Wartung und SoKINOX™ Fehlerbehebung.

KINOX™, sein anwenderfreundliches SoKINOX™-Gerät und die zuverlässigen KINOX™+ Services hauchen dem Leben Atem ein.

Literaturreferenzen

1. Gan Hui-li (2011): The management of acute Pulmonary Arterial Hypertension. Cardiovascular therapeutics 29, 153-175.
2. Denault A., et al. (2010): Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery. Current cardiology reviews 6, 1-14.
3. Price et al. (2010): Pulmonary and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. Critical Care, 14: R169.
4. Hopkins RA (1991): Pulmonary hypertensive crisis following surgery for congenital heart defects in young children. J Cardiothoracic Surg. 5 (12), 628-634.
5. Fumito Ichinose (2004): A selective Pulmonary Vasodialtor: Current uses and therapeutic potential. Circulation. 109, 3106-3111.
6. Packungsbeilage/Gebrauchsinformation VasoKINOX™.
7. The France-Belgium Collaborative NO Trial Group (1999): Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomized controlled trial. Lancet 354, 1066-71.
8. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (1997): Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 336 (9), 597-604.
9. Clark R.H, Kueser RJ, Walker MW, et al. (2002): Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. NEJM volume 342 (7), 469-474.
10. Clark R.H. et al. (2003): Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow up. J Perinatol 23, 300-303.
11. Miller OI et al. (2000): Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary Hypertension after congenital heart surgery: a randomized double-blind study. Lancet; 346:464-1469.
12. Cai J, et al. (2008): Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. Ann Thorac Surg 86, 882-888.
13. Rajek A et al. (2000): Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E1 during heart transplantation. Anesth Analg. 90, 523-30.
14. Solina A et al. (2000): A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 14(1), 12-7.
15. Bar FE & Macrae D (2010): Inhaled nitric oxide and related therapies. Pediatr Crit Care Med 11, 36.
16. Germann P et al. (2005): Inhaled nitric oxide therapy in adults/: european expert recommendations. Intensive care Med 31:1029-41.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Stickstoffmonoxid 800ppm mol/mol.
Stickstoffmonoxid (NO) 0,800 ml in
Stickstoff (N_2) 999,2 ml
Ein 2-Liter-Druckbehältnis mit 200 bar ergibt 0,4 m3 Gas bei einem Druck von 1 bar bei 15°C.
Ein 11-Liter-Druckbehältnis mit 200 bar ergibt 2,1 m3 Gas bei einem Druck von 1 bar bei 15°C.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet. Farbloses und geruchloses Gas.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- von Neugeborenen im Alter von ≥ 34 Gestationswochen mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz, die mit klinischen oder echokardiographischen Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie einhergeht, zur Verbesserung der Oxygenierung und der Reduzierung der Notwendigkeit extrakorporaler Membranoxygenierung.
- einer perioperativen pulmonalen Hypertonie bei Erwachsenen, Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alt er von 0 – 17 Jahren in Verbindung mit einer Herzoperation indiziert, um selektiv den pulmonalarteriellen Druck zu senken sowie die rechtsventrikuläre Funktion und Oxygenation zu verbessern, indem die pulmonale Durchblutung erhöht wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

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

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

a) Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN)

Die Verschreibung von Stickstoffmonoxid sollte unter der Aufsicht eines in der intensiv-medizinischen Betreuung von Neugeborenen erfahrenen Arzt erfolgen. Die Verschreibung sollte auf neonatologische Abteilungen beschränkt werden, die in der Anwendung des Abgabesystems von Stickstoffmonoxid ausreichend geschult sind. VasoKINOX darf nur gemäß der Verordnung eines Neonatologen verabreicht werden. Inhaliertes NO darf erst nach Optimierung der künstlichen Beatmung gemäß genaueren klinischen Methoden verabreicht werden. Dazu gehört auch die Optimierung des Atemzugvolumens/der Drücke und des Lungenrecruitment (Surfactant, Hochfrequenzoszillationsbeatmung und positiver endexspiratorischer Druck) nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten.

Die empfohlene Höchstdosis von inhaliertem NO ist 20 ppm.

Die Anfangsdosis beträgt 20 ppm. Bei möglichst schnellem Beginn und innerhalb von 4 – 24 Therapiestunden sollte die Dosis auf 5 ppm verringert werden, vorausgesetzt, die arterielle Oxygenierung ist bei dieser niedrigen Dosis adäquat.

Die Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid sollte auf einer Dosis von 5 ppm beibehalten werden, bis die Verbesserung in der Oxygenierung des Neugeborenen eine FiO_2 (Fraktion des eingeatmeten Sauerstoffs) unter 60% erlaubt.

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

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

b) Perioperative pulmonale Hypertonie in Verbindung mit einer Herzoperation

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

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

Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 2 und 20 ppm. Eine Höchstdosis von 20 ppm wird empfohlen.

Für einen Erwachsenen kann diese Dosis auf bis zu 40 ppm erhöht werden, wenn die niedrigere Dosis keine ausreichende klinische Wirkung gezeigt hat.

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

Bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-17 Jahren beträgt die Anfangsdosis von inhaliertem Stickstoffmonoxid 10 ppm Inhalationsgas. Die Dosis kann auf bis zu 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 und die systemische arterielle Oxygenierung bei dieser niedrigeren Dosis adäquat bleiben.

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

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

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

Die Behandlung zur Herabsetzung des Lungenhochdrucks kann zu jedem Zeitpunkt in der perioperativen Phase begonnen werden. In klinischen Studien wurde die Behandlung häufig vor der Trennung von der Herz-Lungen-Maschine initiiert. NO Inhalationen wurden perioperativ über bis zu 7 Tage durchgeführt, aber die übliche Behandlungsdauer beträgt 24-48 Stunden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von VasoKINOX bei Frühgeborenen, die nach einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 34 Wochen entbunden wurden, ist noch nicht nachgewiesen; es können keine Behandlungs- oder Dosierungsempfehlungen ausgesprochen werden.
Klinische Daten, die die empfohlene Dosierung im Altersbereich von 12 bis 17 Jahren belegen, sind begrenzt.

Entwöhnung:

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

Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN)

Nach der Entscheidung zum Abbruch der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid wird unter Beobachtung der Oxygenierung die Dosis alle 30-60 Minuten um 1 ppm reduziert. Wenn sich während der Verabreichung von NO bei einer Dosis von 1 ppm keine Veränderung in der Oxygenierung mehr ergibt, wird die FiO_2 um 10 % erhöht und die Gabe von inhaliertem NO abgebrochen. Sinkt die Oxygenierung um >20 %, wird die Therapie mit inhaliertem NO mit einer Dosis von 5 ppm wieder aufgenommen und ein erneuter Entwöhnungsversuch nach 12 bis 24 Stunden in Betracht gezogen.

Perioperative pulmonale Hypertonie in Verbindung mit einer Herzoperation
Sobald sich in Verbindung mit einer Entwöhnung von Beatmungsgerät und inotroper Unterstützung die Hämodynamik stabilisiert hat, sollte eine Entwöhnung von inhaliertem NO versucht werden.

Das Absetzen der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid sollte schrittweise und unter genauer Beobachtung des pulmonalarteriellen Drucks erfolgen.

Es wird folgende Entwöhnungstechnik empfohlen: Die Dosis sollte stufenweise über mindestens 30 Minuten auf 1 ppm herabgesetzt und danach beendet werden. Dabei werden die systemischen und pulmonalarteriellen Drücke und die Oxygenierung überwacht.

Versuche zur Beendigung der Behandlung sollten, sofern der Patient bei einer niedrigen Dosierung von VasoKINOX stabil ist, mindestens alle 12 Stunden unternommen werden. Zu rasche Entwöhnung von inhaliertem Stickstoffmonoxid birgt das Risiko eines Wiederanstiegs des pulmonalarteriellen Drucks mit nachfolgender hämodynamischer Instabilität (Rebound-Effekt).

Wenn der pulmonalarterielle Druck nach dem Ende der Therapie ansteigt, wird erneut Stickstoffmonoxid bei der niedrigsten wirksamen Dosierung verabreicht. Später wird ein erneuter Versuch zur Beendigung der Behandlung unternommen.

Art der Anwendung:

Endotracheopulmonalen Anwendung.
Stickstoffmonoxid wird nach Verdünnung mit einem Luft-Sauerstoff-Gemisch über ein Beatmungssystem verabreicht. Eine direkte intratracheale Verabreichung ist zu vermeiden, da durch den Kontakt mit der Schleimhaut lokale Läsionen entstehen können.
Vor Beginn der Therapie (beim Anschluss) ist sicherzustellen, dass die Einstellung für die Konzentration am Abgabegerät der Konzentration im angeschlossenen Druckbehältnis entspricht.

Das System zur Verabreichung von VasoKINOX muss - unabhängig vom verwendeten Beatmungsgerät – eine konstante Stickstoffmonoxid Konzentration bereitstellen. Des Weiteren sollte die Kontaktzeit zwischen Stickstoffmonoxid und Sauerstoff im Inhalationskreislauf auf ein Minimum beschränkt werden, um die Bildung toxischer Oxidationsnebenprodukte im inhalierten Gas so weit wie möglich zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Bei Beatmungsgeräten mit konstantem Fluss (konventionell oder Hochfrequenzoszillation), wie sie für die Neonatologie empfohlen werden, kann VasoKINOX durch konstanten Fluss in den Inhalationsschlauch verabreicht werden, und zwar in jedem Fall so nah wie möglich am Patienten.

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

Unter gewissen klinischen Umständen bei Unterbrechung der mechanischen Beatmung ist die Verabreichung von VasoKINOX durch CPAP-Beatmung (CPAP = Continuous Positive Airway Pressure) möglich. Die Menge des Inhalationsstickstoffmonoxids soll die gleiche Wirkung erzielen wie mechanische Beatmung.

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

Schulung für die Verabreichung:

Alle relevanten Personen im Hospital müssen auf das Abgabesystem sowie die Behandlungsüberwachung geschult werden, bevor es VasoKINOX einsetzt.

Überwachung der Behandlung:

In Gasgemischen, die Stickstoffmonoxid und Sauerstoff (O_2) enthalten, kann sich schnell Stickstoffdioxid (NO_2) bilden, das Entzündungsreaktionen und Läsionen der Atemwege verursachen kann. Die eingeatmeten Stickstoffmonoxid- und Stickstoffdioxidkonzentrationen müssen mit geeigneten, Geräten (Medizinprodukte mit CE-Kennzeichnung) im Beatmungskreislauf nahe am Patienten kontinuierlich gemessen werden. Die NO_2-Konzentration in der eingeatmeten Luft muss so niedrig wie möglich bleiben.

Überwachung der Bildung von Stickstoffdioxid (NO_2):

Unmittelbar vor Beginn jeder Patientenbehandlung muss das System durch einen geeigneten Prozess von NO_2 freigespült werden. Die NO_2-Konzentration sollte so niedrig wie möglich und jedenfalls unter 0,5ppm gehalten werden. Übersteigt sie diesen Wert, sollte das Verabreichungssystem auf Fehlfunktionen geprüft und das NO_2-Meßgerät rekalibriert werden. Die Dosierung von VasoKINOX und/oder der FiO_2 sollten wenn möglich reduziert werden. Beim Auftreten einer unerwarteten Veränderung in der VasoKINOX Konzentration sollten das Verabreichungssystem auf Fehlfunktionen geprüft und der Analysator rekalibriert werden.

Während der Behandlung:

Um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, müssen Alarmschwellen eingestellt werden:
Stickstoffmonoxid: ± 2 ppm der verschriebenen Dosis.
NO_2: 1 ppm.
FiO_2 ± 0,05.
Sollte die NO_2-Konzentration zu irgendeinem Zeitpunkt 1 ppm übersteigen, muss die Stickstoff-monoxiddosis unverzüglich reduziert werden.
Bei intermittierenden, volumenkontrollierten Beatmungsgeräten kann durch spirometrische Überwachung ein Anstieg des VasoKINOX-Flusses detektiert werden, wenn ein Unterschied zwischen dem eingeatmeten und dem ausgeatmeten Volumen festgestellt wird.

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

Überwachung der Bildung von Methämoglobin (MetHb):

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

Bei Erwachsenen, die sich einer Herzoperation unterziehen, sollte der Methämoglobinspiegel innerhalb von einer Stunde nach Beginn der Behandlung mit VasoKINOX bestimmt werden. Wenn der MetHb-Gehalt über einen Wert steigt, der möglicherweise die Sauerstoffversorgung beeinträchtigt, sollte die VasoKINOX Dosis verringert und die Gabe reduzierender Arzneistoffe wie Methylenblau erwogen werden.

Expositionsgrenze für medizinisches Personal:

Die europäischen Arbeitsschutzbehörden empfehlen folgende maximale Konzentrationen über 8 Stunden in der Atemluft:

- NO: 2 ppm (2,5 mg/m3)
- NO_2: 0,5 ppm (0,96 mg/m3)

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Stickoxid
- Neugeborene mit Abhängigkeit von Rechts-Links-Shunt oder signifikantem Links-Rechts-Shunt des Blutes.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Entwöhnung:

Die Behandlung mit VasoKINOX darf nicht abrupt beendet werden, weil dies zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks (PAP) und/oder einer Rebound-Hypoxämie (PaO_2-Reduktion) führen kann.
Eine Verschlechterung der Oxygenierung und eine Erhöhung des PAP können auch bei Patienten auftreten, die auf VasoKINOX nicht ansprechen.
Die Entwöhnung von inhaliertem Stickstoffmonoxid sollte schrittweise und vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung). Patienten, die während ihrer Inhalationsbehandlung mit Stickstoffmonoxid in ein anderes Behandlungszentrum verlegt werden, sind auch während des Transports ununterbrochen mit inhaliertem Stickstoffmonoxid zu versorgen.

Spezielle Patientenpopulationen:

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

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

Dies resultiert aus der durch inhaliertes Stickstoffmonoxid verursachten unerwünschten pulmonalen Vasodilatation, welche zu einer weiteren Zunahme der bereits vorhandenen pulmonalen Hyperperfusion führt, was potentiell Vorwärts- oder Rückwärtsversagen zur Folge hat. Es ist daher angeraten, vor der Verabreichung von Stickstoffmonoxid eine Katheterisierung der Pulmonalarterie oder eine echokardiographische Untersuchung der zentralen Hämodynamik durchzuführen.

Inhaliertes Stickstoffmonoxid ist bei Patienten mit komplexen Herzfehlern, bei denen ein hoher Druck in der Pulmonalarterie zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs wichtig ist, mit Vorsicht anzuwenden.

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

Lungenvenenverschluss:

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

Unzureichendes Ansprechen bei refraktärer Hypoxämie:

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

Methämoglobinbildung:

Die Endprodukte, die nach der Inhalation von Stickstoffmonoxid im Kreislauf des Patienten gefunden werden, sind hauptsächlich Methämoglobin (MetHb) und Nitrat. Die Methämoglobinkonzentration im Blut sollte bei allen Patienten überwacht werden. Obwohl der Methämoglobinwert gewöhnlich nicht stark ansteigt, wenn die Anfangskonzentration niedrig ist, sollte dieser Wert vor der Behandlung und dann regelmäßig während der Verabreichung gemessen werden. Liegt die Methämoglobinkonzentration über 2,5 %, muss die Stickstoffmonoxiddosis verringert werden. Wenn sie 5 % übersteigt, muss die Verabreichung abgebrochen werden. Die Anwendung von reduzierenden Wirkstoffen wie Methylenblau sollte in Betracht gezogen werden.

Bildung von NO_2:

Da es in Gasgemischen, die Stickstoffmonoxid und O_2 enthalten, schnell zur Bildung von NO_2 kommt, können Entzündungen und Schädigungen der Atemwege ausgelöst werden. Die Stickstoffmonoxiddosis muss reduziert werden, wenn die Konzentration von NO_2 0,5 ppm übersteigt..

Überwachung der Hämostase:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien über Wechselwirkungen durchgeführt.
In Gegenwart von Sauerstoff wird Stickstoffmonoxid schnell zu höheren Stickoxiden oxidiert, die toxische Wirkungen auf das bronchiale Epithel und die Alveolenkapillarmembran haben. Dabei wird hauptsächlich Stickstoffdioxid (NO_2) gebildet. Die Oxidationsrate ist proportional zur Anfangskonzentration von Stickstoffmonoxid und Sauerstoff in der inhalierten Luft und zur Dauer des Kontakts zwischen NO und O_2. Die NO_2-Konzentration bleibt unter 0,5 ppm, wenn das Stickstoffmonoxid oral verabreicht und mit Dosierungen von weniger als 20 ppm inhaliert wird, und wenn die Maßnahmen zur Verkürzung der Kontaktzeit zwischen Sauerstoff und Stickstoff korrekt durchgeführt werden. Übersteigt die NO_2-Konzentration 1 ppm während der Behandlung, müssen Stickstoffmonoxiddosis und/oder FiO_2 verringert werden. Empfehlungen zur NO_2-Überwachung sind Abschnitt 4.2 zu entnehmen. Stickstoffmonoxid-Donatoren wie Nitroprussidnatrium oder Nitroglyzerin können das Risiko einer Methämoglobinämie möglicherweise erhöhen. Stickstoffmonoxid wurde bislang mit Tolazolin, Dopamin, Dobutamin, Steroiden, Surfactant und Hochfrequenzbeatmung sicher eingesetzt. Experimentelle Studien haben darauf hingewiesen, dass Stickstoffmonoxid und Stickstoffdioxid chemisch mit Surfactant und/oder oberflächenaktiven Proteinen reagieren können, ohne allerdings die klinischen Konsequenzen zu klären.
Es besteht ein erhöhtes Risiko von Methämoglobinbildung, wenn Arzneimittel mit bekannter Tendenz zur Erhöhung der Methämoglobinkonzentration (z. B. Alkylnitrate und Sulfamide, Prilocain) gleichzeitig mit Stickstoffmonoxid verabreicht werden.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Stickstoffmonoxid bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

VasoKINOX wird zur Behandlung während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit:

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

Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit die VasoKINOX zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität:

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofiles:

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

Tabelle der Nebenwirkungen:

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß MedDRA-Konvention angegeben: sehr häufig (≥ 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).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombo-zytopenie[a]	-	Methämoglo-binämie[a]	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	-	-	-	Kopfschmerzen[c] Schwindel[c]
Herzerkrankungen	-	-	-	-	-	Bradykardie[b] (nach abruptem Therapieabbruch)
Gefäßerkrankungen	-	Hypotonie[a,b,d]	-	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	Atelektasen[a]	-	-	-	Hypoxie[b,d] Dyspnoe[c] Engegefühl in der Brust[c] Trockener Hals[c]

a: Erkannt im Rahmen von klinischen Studien.
b: Erkannt im Rahmen der Überwachung des Arzneimittels im Markt.
c: Erkannt im Rahmen der Überwachung des Arzneimittels im Markt bei medizinischem Fachpersonal nach versehentlicher Exposition.
d: Daten aus Anwendungsbeobachtungen (PMSS), Wirkungen, die mit dem plötzlichen Absetzen des Arzneimittels und/oder mit Versagen des Verabreichungssystems im Zusammenhang stehen. Schnelle Rebound-Effekte wie verstärkte pulmonale Vasokonstriktion und Hypoxie nach plötzlichem Absetzen der inhalierten Stickstoffmonoxid-Therapie wurden berichtet, die zu einem Herz-Kreislauf-Kollaps führten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Die Inhalationsbehandlung mit Stickstoffmonoxid kann einen Anstieg des Methämoglobinspiegels bewirken.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: **www.bfarm.de** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von VasoKINOX führt zu einem Anstieg der Methämoglobin- und NO_2-Konzentrationen. Eine hohe NO_2-Konzentration kann akute Lungenverletzungen verursachen und in einigen Fällen wurde von Lungenödemen nach der Inhalation hoher Konzentrationen von Stickstoffmonoxid berichtet.

Vorgehensweise bei versehentlicher Überdosierung:

- symptomatische Behandlung von Atemstörungen.
- Dauert eine Methämoglobinämie trotz Reduzierung oder Abbrechen der Therapie weiter an, kann je nach klinischem Zustand des Patienten mit intravenösem Vitamin C bzw. Methylenblau oder einer Bluttransfusion behandelt werden.

Vorgehensweise im Fall einer starken Inhalation aufgrund versehentlicher Lecks:

- ärztliche Beobachtung über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden
- bei atmungsbedingten Störungen ist eine symptomatische Behandlung erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel für den Respirationstrakt ATC Code: R07AX011.

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei unreifen Neugeborenen mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz, die nach einer Schwangerschaftsdauer von unter 34 Wochen entbunden wurden, konnte kein Nutzen von inhaliertem Stickstoffmonoxid nachgewiesen werden. Dies kann auf die mit der Unreife verbundenen Komplikationen zurückzuführen sein.

Die Wirksamkeit von inhaliertem Stickstoffmonoxid wurde bei Neugeborenen mit hypoxisch respiratorischer Insuffizienz, die nach einer Schwangerschaftsdauer von ≥ 34 Wochen entbunden wurden, in kontrollierten, randomisierten klinischen Studien nachgewiesen.

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

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

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

Es wurden die Oxygenierungsparameter aus 6 Studien dieser Meta-Analyse berichtet. Nach einer Behandlungsdauer von 30 bis 60 Minuten war der Oxygenierungsindex bei der iNO-Gruppe (gewichtete mittlere Differenz: 9,59, 95 % CI -12,50, -6,68) signifikant niedriger. Der PaO_2-Wert 30 bis 60 Minuten nach der Behandlung war in der iNO-Gruppe signifikant höher (gewichtete mittlere Differenz: 45,5 mmHg, 95 % CI 34,7, 56,3) (n=699). Bei ca. 50 % der Neugeborenen, die iNO erhielten (n=698), kam es zu einer Verbesserung der Oxygenierung.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Die Disposition Methämoglobin zu bilden ist bei Neugeborenen mit respiratorischer Insuffizienz in Abhängigkeit von der Zeit und Stickstoffmonoxid-expositionskonzentration untersucht 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 NO unter 1 %. In der Gruppe mit 80 ppm NO 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 (SD) Stunden (Median: 8 Stunden), jedoch bei einem Patienten stiegen die Werte erst nach 40 Stunden auf über 7 % an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wichtigsten Toxizitäten in nicht-klinischen Sicherheitsstudien stehen in Zusammenhang mit funktionellen Anzeichen einer Lungentoxizität in Verbindung mit Methämoglobinämie; letztere stellt einen Biomarker für NO-Toxizität dar.

Aufgrund des Fehlens formaler pharmakokinetischer Korrelationsstudien ist es nicht möglich, aus Interspeziesvergleichen Sicherheitsabstände zu schätzen.

Die Exposition neugeborener/juveniler Ratten vom 2. bis zum 29. Lebenstag mit 100 ppm Stickstoffmonoxid zeigte keinerlei Toxizität im Hinblick auf die postnatale Entwicklung, einschließlich der Fortpflanzungsfähigkeit. Es wurden keine weiteren Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. In einer Reihe von Genotoxizitätstests wurde in einigen In-vitro-Testsystemen ein mutagenes Potential von Stickstoffmonoxid nachgewiesen, das höchstwahrscheinlich auf die bei der Oxidation von NO entstehenden Peroxinitrite und reaktiven Sauerstoffspezies zurückzuführen ist.
In In-vivo-Studien wurden keine klastogenen Wirkungen beobachtet.
Es wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

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

Dieses Arzneimittel benötigt keine speziellen Lagerbedingungen bei der Temperatur. .

Lagerung in der Apothekenabteilung

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

Lagerung in der medizinischen Abteilung

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

Transport des Druckbehältnisses

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Die Druckbehältnisse haben ein geometrisches Volumen von 2 Litern bzw 11 Litern und einen Fülldruck von 200 bar.

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

Sie sind mit einem Edelstahl-Druckventil (Restdruckventil) mit spezifischem Anschluss ausgestattet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Vermeidung von Unfällen müssen folgende Anweisungen unbedingt eingehalten werden:

- Der einwandfreie Zustand des Materials muss vor Gebrauch überprüft werden.
- Die Druckbehältnisse müssen mit Ketten oder Haken im Ständer befestigt werden, damit sie nicht umfallen können.
- Das Ventil nicht abrupt öffnen: langsam und vollständig entgegen dem Uhrzeigersinn öffnen, dann eine Vierteldrehung im Uhrzeigersinn drehen.
- Ein Druckbehältnis, dessen Ventil nicht durch eine Kappe geschützt ist, darf nicht transportiert werden.
- Es sollte ein spezieller Anschluss gemäß ISO 5145 (2004) verwendet werden: Nr. 29 spezifisch für NO/N_2 (100 ppm< NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR.
- Der Druckregler/Durchflussmesser sollte vor jedem neuen Gebrauch mit der Stickstoffmonoxid/Stickstoff-Mischung gespült werden.
- Ein defektes Ventil darf nicht repariert werden.
- Der Druckregler/Durchflussmesser darf nicht mit einer Zange angezogen werden, weil dadurch die Dichtung zerstört und das Verabreichungsgerät beschädigt werden kann.
- Ausgeatmete Gase sind ins Freie abzuleiten (Dabei sind Orte zu vermeiden, an denen sie akkumulieren könnten). Vor Gebrauch ist sicherzustellen, dass der Raum ein geeignetes Lüftungssystem hat, damit die Gase im Fall eines Unfalls oder Lecks abgeführt werden können.
- Da Stickstoffmonoxid farb- und geruchlos ist, wird empfohlen, in allen Räumen, in denen es verwendet oder gelagert wird, ein Detektionssystem zu benutzen.
- Expositionsgrenzen für das Personal (siehe Abschnitt 4.2: Dosierung und Verabreichungsweg).

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

Anweisung für die Entsorgung der Druckbehältnisse:

Leere Druckbehältnisse nicht wegwerfen. Sie werden vom Hersteller zurückgenommen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL - 75 Quai d'Orsay - 75007 PARIS - Cedex 07 - FRANKREICH

Mitvertrieb: AIR LIQUIDE Deutschland GmbH - Hans-Böckler-Straße 33 - 40476 Düsseldorf - GERMANY

8. ZULASSUNGSNUMMER

97937.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

05.12.2017

10. STAND DER INFORMATION

09/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

KINOX™

Air Liquide widmet sich seit mehr als 120 Jahren der Entwicklung von neuen Produkten und Dienstleistungen, um den Herausforderungen einer vollumfänglichen Versorgung mit medizinischen Gasen zu begegnen.

Unsere innovativen Lösungen und anspruchsvollen Sicherheitsstandards sorgen dafür, dass medizinische Fachkräfte - in 15.000 Krankenhäusern und Kliniken in 30 Ländern der Welt - das erhalten, was sie brauchen, um die Gesundheit und das Leben von Patienten zu schützen.

Diese medizinischen Fachkräfte sind nicht nur unsere Kunden, sondern vielmehr auch wertvolle Partner an unserer Seite. Wir entwickeln unsere Produkte auf der Grundlage ihrer Beobachtungen und Bedürfnisse aus der Praxis und hören der Krankenschwester, die sich der Pflege ihrer Patienten widmet, genauso zu wie dem Sanitäterteam, das Leben rettet, oder dem Arzt, der den Patienten sichere Behandlungsoptionen anbietet.

Wir kombinieren ihre Erfahrungen und Bedenken mit unserer jahrzehntelangen Innovationskompetenz. Das Ergebnis ist eine neue Technologie der Applikation von medizinischem inhalativem Stickstoffmonoxid. Air Liquide hat VasoKINOX™ entwickelt, weil uns die bestmögliche Therapie der Patienten am Herzen liegt. Medizinische Fachkräfte können sich, dank SoKINOX™, einfach und zuverlässig um die Versorgung der Patienten kümmern. Unsere medizinischen Gase erfüllen die Bedürfnisse von Gesundheitsdienstleistern und spielen eine wichtige Rolle im Kontinuum der Pflege - von der Ersten Hilfe bis zur Operation und auf der Intensivstation.

Stand: 09/2026

Kontakt

AIR LIQUIDE Deutschland GmbH
Hans-Böckler-Straße 33
40476 Düsseldorf
Fon: 0211 66 99 - 101
kundenservice.medical@airliquide.com
de.healthcare.airliquide.com

Air Liquide HEALTHCARE

Air Liquide Healthcare versorgt Kunden mit medizinischen Gasen, Home Healthcare Serviceleistungen, medizinischem Equipment und Spezialinhaltsstoffen. Mit der Unterstützung von 15.000 Mitarbeitenden beliefert Air Liquide Healthcare weltweit mehr als 20.000 Krankenhäuser und Pflegeeinrichtungen sowie 2,3 Mio. Patienten.