Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauflagt.
Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Stickstoffmonoxid - Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet- verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

Beachten Sie bitte auch die Fachinformationen zu Neophyr

Stickstoffmonoxid

Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet
(Stickstoffmonoxid [NO])

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation / Gebrauchsinformation und auf den Webseiten der Zulassungsinhaber.

Das Schulungsmaterial für Neophyr kann kostenlos über die Website <https://soldeutschland.solgroup.com/de/sol-fuer-das-gesundheitssystem/gase> heruntergeladen werden. Dieses Material enthält nicht alle Informationen. Für vollständige Informationen lesen Sie bitte die Fachinformation sorgfältig durch, bevor Sie Neophyr verschreiben und/oder verwenden und/oder ausgeben. Der vollständige und aktualisierte Text dieser Fachinformation steht über die Website <https://soldeutschland.solgroup.com/de/sol-fuer-das-gesundheitssystem/gase> zur Verfügung.

Mit diesem Informationsmaterial soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Neophyr verschreiben und zur Anwendung bringen, und Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Folgende wichtige Punkte zur sicheren und wirksamen Anwendung von Stickstoffmonoxid sind Inhalt dieser Broschüre:

- Risiko von Rebound-Effekten und Vorsichtsmaßnahmen beim Beenden der Behandlung
- Risiko eines abrupten Abbruchs der NO-Therapie durch Versagen des Abgabesystems und wie man dies vermeidet
- Überwachung der Methämoglobin-Konzentration
- Überwachung der NO_2-Bildung
- Mögliche Risiken für Blutungen und Hämostasestörungen
- Mögliche Risiken beim Einsatz in Kombination mit anderen Vasodilatatoren, die auf cGMP oder cAMP wirken

Die Verordnung von Stickstoffmonoxid (NO) ist von einem im Umgang mit inhalativem NO erfahrenen Facharzt durchzuführen.

1 RISIKO VON REBOUND-EFFEKTEN UND VORSICHTSMAßNAHMEN BEIM BEENDEN DER BEHANDLUNG

Aufgrund des Risikos eines Rebound-Effekts sollte die Neophyr-Verabreichung nicht abrupt beendet werden, da die Gefahr einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks (PAP) bzw. der Induzierung einer erneuten Hypoxämie besteht. Das Weaning von inhalativem NO muss daher schrittweise erfolgen und ist mit Vorsicht durchzuführen. Bei fehlendem Ansprechen auf die Neophyr-Verabreichung sollte die Behandlung ausgesetzt, nicht jedoch abrupt gestoppt werden, da die Gefahr einer Erhöhung des Pulmonalarteriendrucks und/oder einer Verschlechterung der Oxygenierung des Blutes besteht. Folgendes Vorgehen kann zum Weaning empfohlen werden:

Bei pulmonaler Hypertonie in Zusammenhang mit einer Herzoperation:
Die Dosis sollte schrittweise auf 1 ppm für mindestens 30 Minuten bei gleichzeitiger Überwachung des systemischen und pulmonalarteriellen Drucks und der Oxygenierung reduziert werden und die Verabreichung dann komplett beendet werden. Mindestens alle 12 Stunden sollte ein Weaning versucht werden, wenn der Patient bei einer niedrigen Dosis mit inhalativem NO stabil ist. Ein zu rasches Weaning von inhalativem NO birgt das Risiko eines Anstiegs des pulmonalarteriellen Drucks mit anschließender hämodynamischer Instabilität (Rebound-Effekt). Steigt nach dem Weaning der pulmonalarterielle Druck an, wird NO in der niedrigsten effektiven Dosis erneut verabreicht. Ein weiterer Weaning-Versuch sollte später in Betracht gezogen werden.

Bei persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen (PPHN):
Die Dosis ist alle 30 Minuten bis jede Stunde schrittweise und unter kontinuierlicher Überwachung der Oxygenierung um 1 ppm zu verringern. Verändert sich die Oxygenierung während der Verabreichung von inhalativem NO bei 1 ppm nicht, ist FiO_2 um 10 % zu erhöhen und die Verabreichung von inhalativem NO zu beenden. Fällt die Oxygenierung um mehr als 20 % ab, ist die Therapie mit inhaliertem NO mit einer Dosis von 5 ppm wieder aufzunehmen und das Absetzen der Therapie sollte erst nach 12 bis 24 Stunden wieder in Betracht gezogen werden.

Wenn Patienten, die mit inhalativem NO behandelt werden, an ein anderes Behandlungszentrum verlegt werden müssen, ist die kontinuierliche Verabreichung von inhalativem NO während des gesamten Transports zu gewährleisten.

2 RISIKO EINES ABRUPTEN ABBRUCHS DER NEOPHYR-THERAPIE DURCH VERSAGEN DES ABGABESYSTEMS UND WIE MAN ES VERMEIDET

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

- CE-Kennzeichen gemäß gültigem europäischem Medizinprodukterecht.
- Ausstattung mit 2 Druckbehältnissen: eins im Gebrauch, eins als Reserve.
- Ausstattung mit einem automatischen Umschaltsystem, 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.

3 ÜBERWACHUNG DER METHÄMOGLOBIN-KONZENTRATION

Die Methämoglobinbildung (MetHb) sollte überwacht werden. Die Entwicklung der Methämoglobinämie ist dosisabhängig und stellt eine häufige Komplikation beim Einatmen hoher NO-Konzentrationen dar. Ein Anstieg des Methämoglobinspiegels führt zu einer Gewebehypoxie.

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.

Wenn der Spiegel über 2,5 % liegt, sollte die Neophyr-Dosis verringert und die Gabe reduzierter Arzneistoffe wie Methylenblau erwogen werden. Obwohl der Methämoglobinwert üblicherweise nicht signifikant weiter steigt, ist es ratsam, die Messung des Methämoglobinwerts alle ein bis zwei Tage zu wiederholen.

Methämoglobinämie, die nicht auf eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung anspricht, kann je nach klinischer Situation durch intravenöse Verabreichung von Vitamin C, Methylenblau oder Bluttransfusion behandelt werden.

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Methämoglobinämie besteht, wenn gleichzeitig mit der Stickstoffmonoxid-Verabreichung Medikamente verabreicht werden, die die Konzentration von Methämoglobin erhöhen (z. B. Alkylnitrate, Sulfonamide und Prilocain). Daher sollten Medikamente, die den Methämoglobinspiegel erhöhen, bei einer Stickstoffmonoxid-Inhalationstherapie umsichtig eingesetzt werden.

Eine Überdosierung von Neophyr manifestiert sich durch einen Anstieg der Methämoglobin- und NO_2-Werte.

4 ÜBERWACHUNG DER NO_2-BILDUNG

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, deswegen muss die Bildung von NO_2 streng überwacht werden.

Das Einatmen von 2 ppm NO_2 erhöht beim Menschen die alveoläre Permeabilität und die bronchiale Reaktivität. Hohe NO_2-Konzentrationen können zu akuten Lungenschäden führen.

Unmittelbar nach 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 muss 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-Analysegerät erneut kalibriert und Neophyr und/oder FiO_2 reduziert werden (wenn möglich). Tritt eine unerwartete Veränderung der Neophyr-Konzentration auf, muss das Abgabesystem auf eine Fehlfunktion untersucht und das Analysegerät erneut kalibriert werden.

Während der Therapie muss die NO_2-Konzentration ständig überwacht werden. Nur so ist sichergestellt, dass die NO_2-Konzentration so niedrig wie möglich gehalten wird. NO-Abgabesysteme müssen mit einem System zur kontinuierlichen NO_2-Überwachung ausgestattet sein, oder es muss ein zusätzliches NO_2-Überwachungssystem installiert werden.

Überschreitet die NO_2-Konzentration zu einem Zeitpunkt 1 ppm, ist die NO-Dosis umgehend zu reduzieren.

Die Verabreichung sollte so nah wie möglich am Patienten erfolgen, um eine rasche Vermischung und minimale Kontaktzeit zwischen NO und O_2 zu gewährleisten. Die Bildung hoher NO_2-Konzentrationen kann durch einen Abstand zwischen Verabreichungs- und Überwachungssystem von mindestens 30 cm bei Kindern und mindestens 50 cm bei Erwachsenen vermieden werden.

5 ANDERE BEKANNTE RISIKEN DER BEHANDLUNG

Mögliche Risiken für Blutungen und Hämostasestörungen
Wenn Neophyr über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden bei Patienten mit quantitativen oder funktionellen Thrombozytenanomalien, einem niedrigen Gerinnungsfaktor oder bei Patienten unter Antikoagulationstherapie verabreicht wird, wird eine regelmäßige Überwachung der Hämostase und die Messung der Blutungszeit empfohlen.

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.

Mögliche Risiken beim Einsatz in Kombination mit anderen Vasodilatatoren, die auf cGMP oder cAMP wirken
Die kombinierte Anwendung mit anderen Vasodilatatoren (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 Vasodilatatoren, die auf das cGMP- oder cAMP-System wirken, ist Vorsicht geboten.

MELDUNG VON 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, http://www.bfarm.de

oder unter

SOL Deutschland GmbH
Hafenstraße 69
47809 Krefeld
Telefon: +49 (0) 2151 958 100, Fax: +49 (0) 2151 958 200
info@SOLDeutschland.de

anzuzeigen.