

Fachinformation

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Distickstoffmonoxid Messer 100% Gas zur medizinischen Anwendung, verflüssigt

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Distickstoffmonoxid 100% (V/V).

3. DARREICHUNGSFORM

Gas zur medizinischen Anwendung, verflüssigt.

Farbloses Gas mit leicht süßlichen Geschmack und Geruch. Distickstoffmonoxid ist auch in verflüssigter Form farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Distickstoffmonoxid wird häufig als Gemisch mit Sauerstoff verwendet

- Induktion und Aufrechterhaltung der allgemeinen balancierten Anästhesie in Kombination mit anderen Anästhetika
- Kurzzeitige Analgesie und / oder Sedierung in Situationen mit leichten bis mittelschweren Schmerzen, bei denen ein schneller Beginn und ein schneller Ausgleich von Schmerzlinderung und / oder Sedierung wünschenswert sind

Distickstoffmonoxid ist indiziert für die Anwendung bei Erwachsenen und Kindern über 1 Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Distickstoffmonoxid sollte nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden, das in der Anwendung dieses Arzneimittels und im Umgang mit der entsprechenden Ausrüstung geschult ist. Distickstoffmonoxid muss in den Gaszustand überführt werden, bevor es mit der inhalierten Luft, vorzugsweise mit Hilfe spezieller Geräte (z. B. Nasenkatheter oder Gesichtsmaske), appliziert wird. Distickstoffmonoxid sollte nur angewendet werden, wenn eine geeignete Ausrüstung zur sofortigen Sicherung freier Luftwege zur Verfügung steht, und im Notfall eine kardiopulmonale Reanimation vorgenommen werden kann.

Dosierung

Allgemeinanästhesie

Distickstoffmonoxid ist normalerweise nicht für eine Narkose bei chirurgischen Eingriffen ausreichend, wenn es als einziges Anästhetikum angewendet wird, und sollte daher zur Allgemeinanästhesie mit anderen Anästhetika kombiniert werden.

Zur Allgemeinanästhesie wird Distickstoffmonoxid in der Regel in Konzentrationen von 35 – 70% im Gemisch mit Sauerstoff und gegebenenfalls mit anderen Anästhetika angewendet (siehe Abschnitt

4.1). Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration darf 30% nicht unterschreiten. Bei Patienten mit gestörter alveolärer Sauerstoffaufnahme muss der inspiratorische Sauerstoffanteil erhöht werden.

Distickstoffmonoxid darf nicht in Konzentrationen über 70% gegeben werden, damit eine sichere Sauerstofffraktion gewährleistet werden kann.

Distickstoffmonoxid hat eine additive Wirkung in Kombination mit den meisten anderen Anästhetika (siehe Abschnitt 4.5). Die Wirkungen von Distickstoffmonoxid bei Anwendung als einziges Anästhetikum sind nicht vom Alter des Patienten abhängig, aber bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Anästhetika hat die Mischung normalerweise bei älteren Patienten eine stärkere Wirkung als bei jüngeren.

Nach einer Allgemeinanästhesie mit Distickstoffmonoxid besteht ein bekanntes Hypoxie-Risiko (Diffusionshypoxie). Deshalb werden ergänzende Sauerstoffgaben und eine Überwachung der Sauerstoffsättigung empfohlen, bis der Patient aus der Narkose erwacht ist.

Analgesie, bewusste Sedierung

In Konzentrationen bis zu 50 – 60% lindert Distickstoffmonoxid Schmerzen, sediert und reduziert Agitation, hat aber normalerweise keinen Einfluss auf den Grad des Bewusstseins oder die Ansprechbarkeit des Patienten. Atmung, Blutzirkulation und Schutzreflexe bleiben bei diesen Konzentrationen normalerweise erhalten.

Distickstoffmonoxid erzeugt dosisabhängig schmerzlindernde und sedierende Wirkungen und hat auch dosisabhängige Wirkungen auf die kognitiven Funktionen.

Kinder und Jugendliche

Die Wirkung von Distickstoffmonoxid als Monoanästhetikum, ist nicht altersabhängig. Es gelten die gleichen Dosen wie für Erwachsene.

Über die Anwendung von Distickstoffmonoxid bei Neugeborenen liegen nur wenige Daten vor, und diese unterstützen die Anwendung bei Neugeborenen nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Distickstoffmonoxid sollte inhaliert werden (entweder während der Spontanatmung des Patienten oder im Rahmen einer kontrollierten Beatmung).

Distickstoffmonoxid sollte in Kombination mit Sauerstoff über ein Spezialgerät zugeführt werden, das eine Mischung aus Distickstoffmonoxid und Sauerstoff abgeben kann. Dieses Gerät muss eine Überwachung der Sauerstoffkonzentration ermöglichen und mit Alarmfunktionen ausgestattet sein, damit die Anwendung einer hypoxischen Gasmischung ($\text{FiO}_2 < 30\%$) vermieden wird.

Distickstoffmonoxid sollte ohne Überwachung der hämatologischen Auswirkungen nicht länger als 12 Stunden hintereinander oder nicht mehrmals angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Während der Inhalation von Distickstoffmonoxid können sich Gasblasen (Gasemboli) und geschlossene gasgefüllte Hohlräume auf Grund der verstärkten Diffusion von Distickstoffmonoxid ausdehnen. Distickstoffmonoxid ist deshalb unter folgenden Bedingungen kontraindiziert:

- bei Patienten mit den Symptomen eines Pneumothorax oder einer Gasembolie,
- nach Tauchgängen (wegen des damit verbundenen Risikos der Dekompressionskrankheit),
- nach dem Anschluss einer extrakorporalen Zirkulation mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine,
- bei schweren Kopfverletzungen,
- nach intraokularen Gasinjektionen (z. B. SF_6 , C_3F_8), wegen des Risikos eines erhöhten

Augennendruck, der zur Augenschädigung führen kann.

Darüber hinaus darf Distickstoffmonoxid bei Patienten mit folgenden Erkrankungen / Symptomen / Zuständen nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Anzeichen für einen Darmverschluss (Ileus) wegen des Risikos für eine zusätzliche Dilatation des Darmes.
- Ausgeprägte Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen oder andere Zeichen, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hinweisen können, da Distickstoffmonoxid dies weiter verstärken kann.
- Bewusstseinsstrübung und / oder eingeschränkte Fähigkeit zur Kooperation, wenn Distickstoffmonoxid zur Schmerzlinderung angewendet wird, weil das Risiko einer Beeinträchtigung der natürlichen Schutzreflexe besteht.
- Bei Patienten mit diagnostiziertem, aber nicht behandeltem Vitamin-B12-Mangel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit schwerer Lungenfunktionsstörung, Herzinsuffizienz oder stark eingeschränkter Herzfunktion (z. B. nach einer Herzoperation) darf Distickstoffmonoxid nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Die Lungen- und Herz-Kreislauf-Funktion dieser Patienten muss während der Behandlung engmaschig überwacht werden. Der leicht dämpfende Effekt auf die Herzmuskelfunktion kann zu einer weiteren Verschlechterung der Herzfunktion führen.

Besondere Vorsicht ist ferner bei der Behandlung von Patienten mit Ohrenbeschwerden erforderlich, da der Mittelohrdruck während der Behandlung mit Distickstoffmonoxid zunimmt.

Wegen des möglichen Risikos für eine Beeinträchtigung der Vitamin-B₁₂-Aufnahme sollte Distickstoffmonoxid nicht über längere Zeit, wie z. B. zur Sedierung auf der Intensivstation, angewendet werden. Distickstoffmonoxid verursacht eine Inaktivierung von Vitamin B12, einem Ko-Faktor der Methioninsynthese. Folglich ist der Folat-Metabolismus gestört und die DNA-Synthese wird durch eine längere Verabreichung von Distickstoffmonoxid beeinträchtigt. Die längere oder häufige Anwendung von Distickstoffmonoxid kann zu megaloblastären Knochenmarkveränderungen, Myeloneuropathie und subakuter kombinierter Rückenmarksdegeneration führen. Distickstoffmonoxid sollte nur unter engmaschiger klinischer Beobachtung und hämatologischer Überwachung angewendet werden. In solchen Fällen sollte der fachkundige Rat eines Hämatologen eingeholt werden.

Im Rahmen der hämatologischen Beurteilung sollte eine Prüfung auf megaloblastäre Veränderungen der roten Blutkörperchen und Hypersegmentierung der neutrophilen Granulozyten stattfinden. Neurotoxizität kann ohne gleichzeitige Anämie oder Makrozytose und bei Vitamin-B12-Konzentrationen im Normalbereich auftreten. Bei Patienten mit nicht diagnostiziertem subklinischem Vitamin-B12-Mangel ist nach einmaligen Expositionen gegenüber Distickstoffmonoxid während der Anästhesie Neurotoxizität aufgetreten.

Der Effekt auf die DNA- Synthese ist auch der Grund für die in tierexperimentellen Studien beobachteten fetalen Schädigungen.

Bei Patienten mit dem Risiko eines Vitamin-B12-Mangels sollten vor der Anwendung von Distickstoffmonoxid zur Anästhesie die Vitamin-B12-Spiegel kontrolliert werden. Risikogruppen sind ältere Menschen, Patienten mit schlechter Ernährung, Vegetarier und Patienten mit Anämie in der Vorgeschichte. Bei diesen Patienten ist eine Vitamin-B12-Supplementierung erforderlich, bevor diesen Patienten Distickstoffmonoxid verabreicht werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

Höhere Konzentrationen von Distickstoffmonoxid (> 50%) können Einfluss auf die Schutzreflexe und das Bewusstsein haben. Konzentrationen über 60 – 70% verursachen häufig Bewusstlosigkeit, und damit steigt das Risiko für eine Beeinträchtigung der Schutzreflexe.

Distickstoffmonoxid sollte wegen des Risikos einer explosiven Entzündung nicht während Laseroperationen der Atemwege angewendet werden.

Nach der Allgemeinanästhesie, bei der Distickstoffmonoxid in einer hohen Konzentration eingesetzt wurde, besteht ein bekanntes Hypoxierisiko (Diffusionshypoxie), das nicht nur durch die alveoläre Gas-mischung hervorgerufen wird, sondern auch durch eine Reflexreaktion auf Hypoxie, Hyperkapnie und Hypoventilation. Es wird empfohlen, nach der Allgemeinanästhesie bis zum Aufwachen des Patienten zusätzlich Sauerstoff zu applizieren und die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximetrie zu überwachen.

Den Patienten ist zu raten, vor der Anwendung von Distickstoffmonoxid keinen Alkohol zu sich zu nehmen, da Alkohol die Wirkungen von Narkotika verstärkt.

Es besteht ein allgemeines Suchtrisiko in Zusammenhang mit der Anwendung von Distickstoffmonoxid. Die wiederholte Verabreichung von oder Exposition gegenüber Distickstoffmonoxid kann zur Abhängigkeit führen. Bei Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte von Substanzmissbrauch bzw. bei Angehörigen der Gesundheitsberufe mit berufsbedingter Exposition gegenüber Distickstoffmonoxid ist Vorsicht geboten.

Die chronische Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen von Distickstoffmonoxid wird als eine mögliche Gesundheitsgefahr betrachtet. Es wurde über eine verminderte Fruchtbarkeit bei medizinischem und paramedizinischem Personal nach wiederholter Exposition gegenüber Lachgas in unzureichend belüfteten Räumen berichtet. Gegenwärtig kann nicht geklärt werden, ob ein Kausalzusammenhang zwischen einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen von Distickstoffmonoxid und dem Auftreten von Krankheiten besteht, ein möglicher Zusammenhang zwischen einer solchen chronischen Exposition und dem Risiko für die Entstehung von Tumoren oder anderen chronischen Erkrankungen, einer Beeinträchtigung der Fertilität, Spontanabort und/oder Missbildungen bei Feten ist aber auch nicht gänzlich auszuschließen. Es gibt aktuelle hygienische Grenzwerte, unterhalb derer (selbst bei chronischer Exposition) von keinen Gesundheitsgefahren ausgegangen wird. Als Grenzwert für eine ungefährliche Umgebung im Hinblick auf Distickstoffmonoxid wird derzeit ein Durchschnittswert für einen 8-stündigen Arbeitszyklus von unter 25 - 100 ppm angesehen (TWA-Wert unter 25 - 100 ppm = 0,0025 - 0,01%). Bereiche, in denen Distickstoffmonoxid-Messer verwendet wird, müssen ausreichend belüftet und / oder mit Reinigungs-/Abzugsvorrichtungen ausgerüstet sein (siehe Abschnitt 6.6). Das Ziel sollte ein gutes Arbeitsumfeld mit möglichst niedrigen Distickstoffmonoxid-Konzentrationen sein, die den örtlichen Vorschriften entsprechen.

In tierexperimentellen Studien führte die gemeinsame Anwendung von Distickstoffmonoxid und Ketamin zu einer erhöhten Neurotoxizität im Vergleich zur Anwendung einer dieser Substanzen allein (siehe Abschnitt 4.5 und 5.3). Die Relevanz dieser tierexperimentell gewonnenen Daten für die medizinische Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Neugeborenen (zu früh oder termingerecht geboren) wird nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination mit Anästhetika/Sedativa und Analgetika:

Bei der Anwendung von Distickstoffmonoxid in Kombination mit anderen Inhalations-Anästhetika muss mit einer Wirkungsverstärkung gerechnet werden. Ferner treten Wechselwirkungen mit intravenösen Anästhetika und / oder anderen zentral wirkenden Arzneimitteln (z. B. Opiate, Benzodiazepine und andere Psychomimetika) auf.

Bei Kombination von Distickstoffmonoxid mit anderen Inhalationsanästhetika kommt es zu einer erhöhten Aufnahme der anderen Gase (Zweitgas-Effekt). Diese Wechselwirkungen haben eindeutige klinische Wirkungen und verringern den Bedarf für andere Arzneimittel in Kombination mit Distickstoffmonoxid. Die Kombination verursacht in der Regel eine geringere kardiovaskuläre und respiratorische Depression und verbessert / beschleunigt das Erwachen.

Die Anwendung von hochdosierten Opioiden, wie z. B. Fentanyl, in Zusammenhang mit Distickstoffmonoxid kann zu einem Absinken der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens führen.

Distickstoffmonoxid verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäurestoffwechsel.

In tierexperimentellen Studien führte die kombinierte Anwendung von Distickstoffmonoxid und Ketamin zu einer verstärkten Neurotoxizität im Vergleich zur Anwendung nur einer dieser Substanzen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.3). Die Relevanz dieser tierexperimentell gewonnenen Daten für die medizinische Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen, die während des 1. Trimesters exponiert wurden (mehr als 1000 exponierte Schwangerschaftsausgänge), deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin. Darüber hinaus wurde keine fetale oder neonatale Toxizität spezifisch mit einer Lachgas-Exposition während der Schwangerschaft in Verbindung gebracht. Daher kann Distickstoffmonoxid Messer während der Schwangerschaft verwendet werden, wenn es klinisch erforderlich ist. In seltenen Fällen kann Distickstoffmonoxid eine Atemdepression bei Neugeborenen induzieren. Bei Anwendung kurz vor der Entbindung sollte das Neugeborene auf Atemdepression überwacht werden.

Stillzeit

Obwohl keine Daten über die Ausscheidung von Distickstoffmonoxid in die Muttermilch beim Menschen vorliegen, ist, auf Grund seiner raschen Elimination aus dem Blutkreislauf über den Gasaustausch in der Lunge und der schlechten Löslichkeit in Blut und Gewebe, eine signifikante orale Aufnahme durch den Säugling über die Milch unwahrscheinlich. Eine Unterbrechung des Stillens nach einer kurzfristigen Anwendung ist nicht notwendig.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben nachteilige Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane und die männliche und weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Ein potentielles Risiko im Zusammenhang mit einer chronischen Arbeitsplatzbelastung kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Distickstoffmonoxid hat einen starken Einfluss auf die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs und zum Bedienen von Maschinen, da es sowohl die kognitiven als auch die psychomotorischen Funktionen beeinflusst. Nach der Anwendung wird es rasch ausgeschieden. Als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme sollten trotzdem das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen und sonstige Tätigkeiten, die hohe Ansprüche an psychomotorische Funktionen stellen für einen angemessenen Zeitraum nach der Exposition vermieden werden. Der behandelnde Arzt muss entscheiden, ob Patienten ihre vollen kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten zurückerlangt haben, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$),

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$),

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$),

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$),

Sehr selten ($< 1/10.000$),

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Da- ten nicht ab- schätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Megaloblastis- che Anämie ¹ , Leukopenie ¹
Psychiatrische Erkrankungen		Euphorie ^{1,2} , Agitation ^{1,2}	Angstzu- stände ^{1,2} , Halluzinatio- nen ^{1,2}		Abhäng- igkeit ^{1,2,3}
Erkrankungen des Nervensys- tems		Vertigo ^{1,2} , Kopfschmer- zen ^{1,2}			Neuropathie ^{1,2,3} Myelopathie ¹ Myeloneuropa- thie ^{1,2,3} Subakute kom- binierte Rü- ckenmarksde- generation ^{1,2,3} Generalisierte Krampfanfälle
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Druckgefühl im Mittelohr ^{1,2}			
Herzer- krankungen		Bradykardie ^{1,2}			
Erkrankungen des Gastrointesti- naltrakts	Übelkeit ^{1,2} , Erbrechen ²	Geblähtsein ^{1,2} , erhöhtes Gas- volumen im Darm ^{1,2}			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort	Schwindel ^{2,3} , Intoxika- tionsgefühl ^{2,3}			Maligne Hyper- thermie ¹	

¹ Wenn Distickstoffmonoxid im Rahmen einer Allgemeinanästhesie angewendet wird.

² Wenn Distickstoffmonoxid im Rahmen einer Analgesie angewendet wird.

³ Wenn Distickstoffmonoxid allein angewendet wird.

Bei einem vermuteten oder bestätigten Vitamin-B₁₂-Mangel oder bei Auftreten von Symptomen, die mit der Methioninsynthetase zusammenhängen, sollte eine Vitamin-B-Ersatztherapie gegeben werden, um das Risiko für unerwünschte Ereignisse / Symptome, die im Zusammenhang mit der Methioninsynthetase-Hemmung stehen, wie z. B. Leukopenie, megaloblastische Anämie, Myelopathie oder Neuropathie, zu minimieren (Abschnitte 4.3 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome einer Überdosierung von Distickstoffmonoxid sind Hypoxie, Kreislaufdepression, Agitation und Somnolenz bis zur Bewusstlosigkeit.

Nach außergewöhnlich langer Inhalation (über mehr als 6 Stunden) wurden eine reversible neurologische Toxizität und megaloblastische Knochenmarkveränderungen beobachtet.

Behandlung

Falls es auf Grund einer zu hohen Distickstoffmonoxid-Konzentration zu Hypoxämie kommt, sollte die Konzentration gesenkt oder die Anwendung ausgesetzt werden. Der Sauerstoffgehalt sollte erhöht und angepasst werden, bis der Patient wieder eine adäquate Sauerstoffsättigung erreicht.

Wenn der Patient während der Anwendung von Distickstoffmonoxid in analgetischen Konzentrationen Anzeichen einer nachlassenden Aufmerksamkeit zeigt, nicht angemessen auf eine Aufforderung reagiert oder andere Anzeichen einer ausgeprägten Sedierung zeigt, sollte die Anwendung ausgesetzt werden und der Patient Frischluft einatmen und / oder bei Bedarf zusätzlich Sauerstoff erhalten.

Es wird eine Überwachung mittels Pulsoximetrie empfohlen, bis der Patient das Bewusstsein wiedererlangt hat und nicht mehr hypoxisch ist. Der Patient sollte kein Distickstoffmonoxid mehr erhalten, bis er wieder bei vollem Bewusstsein ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika, andere Allgemeinanästhetika, ATC-Code: N01AX13.

Wirkmechanismus

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass Distickstoffmonoxid sowohl direkte als auch indirekte Wirkungen auf die Übertragung einer Reihe von Neurotransmittern im Gehirn und Rückenmark hat. Seine Wirkung auf das Endorphin-System im ZNS ist wahrscheinlich einer der zentraleren Mechanismen, der den analgetischen Wirkungen zugrunde liegt. Die Ergebnisse haben ferner gezeigt, dass Distickstoffmonoxid auch die Noradrenalin-Aktivität im Hinterhorn des Rückenmarks beeinflusst und seine analgetische Wirkung zu einem gewissen Grad auf einer Hemmung des Rückenmarks beruht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Distickstoffmonoxid ist ein Gas, das stark analgetisch und schwach narkotisch wirkt. Distickstoffmonoxid hat dosisabhängige Wirkungen auf die sensorischen und kognitiven Funktionen, die bei einer Konzentration von 15% beginnen. Konzentrationen über 60 – 70% führen zur Bewusstlosigkeit. Distickstoffmonoxid hat dosisabhängige analgetische Eigenschaften, die bei expiratorischen Konzentrationen von rund 20% klinisch wahrnehmbar sind.

Die weiteren pharmakodynamischen Wirkungen hängen meist von der Begleitmedikation ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Distickstoffmonoxid wird durch Inhalation angewendet. Die Resorption ist abhängig vom Druckgradienten zwischen dem inhalierten Gas und dem Blut, das durch die belüfteten alveolären Abschnitte strömt.

Verteilung

Die Verteilung in den verschiedenen Körpergeweben ist abhängig von der Löslichkeit von Distickstoffmonoxid in diesen Geweben. Die geringe Löslichkeit in Blut und anderen Geweben führt rasch zu einem Gleichgewicht zwischen der ein- und der ausgeatmeten Konzentration von Distickstoffmonoxid. Distickstoffmonoxid führt zu einer raschen Sättigung des Blutes und erreicht schneller ein Gleichgewicht als andere derzeit verfügbare Inhalationsanästhetika.

Biotransformation und Elimination

Distickstoffmonoxid wird nicht verstoffwechselt, sondern unverändert ausgeatmet, wobei die Elimination von der pulmonalen Durchblutung und der alveolären Ventilation abhängig ist. Nach Beendigung der Anwendung von Distickstoffmonoxid entspricht die Eliminationszeit der Sättigungszeit. Auf Grund der geringen Löslichkeit im Blut und in anderen Geweben unterliegt Distickstoffmonoxid einer raschen Aufnahme und Elimination.

Geringe Mengen Distickstoffmonoxid werden über die Haut und den Darm eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigen keine anderen Risiken für den Menschen als die bereits in den klinischen Abschnitten oder weiter unten beschriebenen Risiken.

Die kontinuierliche Exposition gegenüber 15% bis 50% Distickstoffmonoxid über einen längeren Zeitraum führte bei Flughunden, Schweinen und Affen nachweislich zur Induktion einer Neuropathie. Die

kombinierte Applikation von Distickstoffmonoxid und Ketamin über 3 Stunden führt bei Ratten zu einer erhöhten Neurotoxizität im Vergleich zur Verabreichung von nur einer der Substanzen.

Bei Ratten wurden nach chronischer Exposition gegenüber hohen Konzentrationen teratogene Wirkungen von Distickstoffmonoxid beobachtet. Trächtige Ratten, die hohen Konzentrationen von Distickstoffmonoxid über längere Zeiträume ausgesetzt waren, zeigten eine höhere Inzidenz von Fetenverlusten, ein verringertes Fetenwachstum, Missbildungen der Rippen und Wirbel sowie Situs inversus.

Studien an Nagern zeigten nachteilige Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane. Chronische Exposition gegenüber Spurenkonzentrationen von Lachgas ($\leq 1\%$) beeinträchtigte die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten (geringer dosisabhängiger Trend zu geringem Anstieg der Resorptionen und Abnahme der Lebendgeburten).

Bei Kaninchen und Maus wurde keine Wirkung beschrieben.

Die oben beschriebenen unerwünschten Wirkungen wurden bei hohen kontinuierlichen Dosen beobachtet, die nicht für die kurzzeitige klinische Anwendung von Distickstoffmonoxid beim Menschen repräsentativ sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Die oxidierende Eigenschaft von Distickstoffmonoxid ist zu berücksichtigen, insbesondere wenn Distickstoffmonoxid im Rahmen einer Aerosoltherapie zusammen mit anderen oxidierenden Substanzen oder leicht oxidierbaren Arzneimitteln angewendet wird.

Dieses Arzneimittel darf, mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6 genannten Arzneimittel, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Das Druckbehältnis muss an einem gut belüfteten Ort gelagert werden, der Gasen für die medizinische Anwendung vorbehalten ist.
- Nicht über 50°C lagern.
- Druckbehältnis vor starker Sonneneinstrahlung und Temperaturschwankungen schützen.
- Sicherstellen, dass Wärmequellen oder Flammen nicht in die Nähe des Behältnisses gelangen.
- Nicht in der Nähe des Behältnisses rauchen.
- Es dürfen keine leicht entzündlichen Produkte in der Nähe des Behältnisses gelagert werden.
- Vorsichtig handhaben. Sicherstellen, dass die Druckbehältnisse nicht herunterfallen können und keinen Stößen ausgesetzt werden.
- Druckbehältnis aufrechtstehend aufbewahren; Druckbehältnisse mit gewölbtem Boden müssen aufrechtstehend in einem Gestell aufbewahrt werden.
- Druckbehältnisse, die eine andere Art von Gas oder eine andere Art von Gasgemisch enthalten, müssen getrennt aufbewahrt werden.
- Volle und leere Druckbehältnisse müssen getrennt aufbewahrt werden.
- Die Ventile sind mit einer Berstscheibe versehen, damit das Behältnis bei zu hohem Innendruck nicht bersten kann. Bei einer zu hohen Temperatur kann die Berstscheibe versagen und der gesamte Inhalt des Behältnisses austreten. In diesem Fall darf der Lagerungsbereich nicht betreten

und muss gut gelüftet werden, bis er von einem Fachmann wieder für die Nutzung freigegeben worden ist.

- Lagerung und Transport soll mit geschlossenen Ventilen und mit aufgesetzter Schutzkappe und, soweit vorhanden, mit aufgesetzter Schutzabdeckung, erfolgen.
- Der Transport muss in Übereinstimmung mit den internationalen Vorschriften für die Beförderung von Gefahrgut erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Distickstoffmonoxid Messer ist in Druckbehältnissen aus Stahl abgefüllt. Die Schulter des Druckbehältnisses ist blau markiert (Distickstoffmonoxid). Der Körper des Druckbehältnisses ist weiß (Gas zur medizinischen Anwendung).

Kapazität des Druckbehältnisses [l]	Füllmenge flüssiges Distickstoffmonoxid [kg]	Entsprechende Menge gasförmiges Distickstoffmonoxid pro m ³ bei 1 atm und 15°C
0,4	0,3	0,162
2	1,5	0,54
10	7,5	4,05
27	20	10,8
40	30	16,2
50	37,5	20,25
Bündel 8 x 50	300	162,0
Bündel 14 x 40	420	226,8
Bündel 12 x 50	450	243,0
Bündel 14 x 50	525	283,5

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kompatibilität

Distickstoffmonoxid für die medizinische Anwendung darf nur mit Luft, medizinischem Sauerstoff und halogenierten Inhalationsanästhetika (wie Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran, Desfluran) gemischt werden.

- Für die medizinische Anwendung dürfen nur vom Hersteller original abgefüllte Druckbehältnisse verwendet werden.
- Nur Geräte verwenden, die speziell für die Anwendung mit medizinischen Gasen vorgesehen sind.
- Bei der Anwendung des Gases im Rahmen einer Behandlung müssen die Behältnisse aufrecht stehen.
- Distickstoffmonoxid kann zur plötzlichen Entzündung von glühenden oder glimmenden Materialien führen. Rauchen und offene Flammen sind daher in der Nähe eines Druckbehältnisses verboten.
- Distickstoffmonoxid ist ein ungiftiges Gas, das ein Feuer anfachen kann. Es ist schwerer als Luft. Es kann explosive Gemische mit anderen entzündlichen anästhetischen Gasen oder Dämpfen bilden, auch wenn kein Sauerstoff vorhanden ist.

- Distickstoffmonoxid sollte nicht für Laseroperationen an den Luftwegen angewendet werden.
- Bei unkontrollierter Freisetzung von Distickstoffmonoxid besteht Erstickungsgefahr, da N₂O schwerer ist als Luft.
- Alle Leitungen und Ventile müssen frei von Öl und Fett bleiben und dürfen nicht mit Lotionen, Gels und Reinigungsmitteln in Berührung kommen.
- Nach der Anwendung muss das Druckbehältnis wieder fest verschlossen werden. Druck aus dem Regler oder Anschluss ablassen.
- Es ist darauf zu achten, dass im Behältnis ein Druck von 10 Bar zurückbleibt, um eine Kontamination zu verhindern und die Wiederbefüllbarkeit des Behältnisses zu gewährleisten.

Distickstoffmonoxid soll nur in Einrichtungen mit ausreichender Belüftung und / oder Abzugsvorrichtungen verwendet werden, um hohe Konzentrationen von Distickstoffmonoxid in der Umgebungsluft zu vermeiden. Die Luftqualität sollte den örtlichen Vorschriften entsprechen und die Exposition gegenüber Distickstoffmonoxid am Arbeitsplatz sollte unterhalb der national festgelegten Hygienegrenzen liegen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Messer Industriegase GmbH
Messer Platz 1
D-65812 Bad Soden
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

87373.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Mai 2013 /
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig