

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STICKOXYDUL medizinisch SOL

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Distickstoffmonoxid (N₂O), 100 % vol

3. DARREICHUNGSFORM

Gas zur medizinischen Anwendung, verflüssigt
Farb- und geruchloses Gas

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- *Stickoxydul medizinisch* in äquimolarer Konzentration mit Sauerstoff (50 % vol Distickstoffmonoxid und 50 % vol Sauerstoff) ist angezeigt zur Behandlung kurzfristiger Schmerzzustände von leichter bis mäßiger Intensität, bei denen eine Schmerzlinderung mit raschem Wirkungseintritt und ebenso rascher Wirkungsauflösung erwünscht ist, bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter ab 1 Monat.
- *Stickoxydul medizinisch* wird als Basisanästhetikum in Kombination mit Inhalationsanästhetika oder intravenösen Anästhetika bei Erwachsenen und Kindern im Alter ab 1 Monat angewendet. Medizinischer Sauerstoff wird in einer Konzentration von mindestens 21 % vol zugegeben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Analgesie

Die Verabreichung von *Stickoxydul medizinisch* in einer äquimolaren Mischung mit Sauerstoff sollte beginnen, kurz bevor die gewünschte schmerzstillende Wirkung benötigt wird. Die schmerzstillende Wirkung zeigt sich nach 4 bis 5 Atemzügen und erreicht ihr Maximum innerhalb von 2 bis 3 Minuten. Die Verabreichung von *Stickoxydul medizinisch* sollte während des gesamten schmerzhaften Verfahrens bzw. so lange fortgesetzt werden, wie die schmerzstillende Wirkung erwünscht ist. Nach dem Absetzen der Verabreichung/Inhalation lässt die Wirkung innerhalb weniger Minuten rasch nach.

Da die schmerzlindernde Wirkung beim Patienten individuell unterschiedlich ist, können zusätzliche Analgetika erforderlich sein.

Distickstoffmonoxid als Analgetikum in einer äquimolaren Mischung mit Sauerstoff darf nicht länger als 1 Stunde kontinuierlich verabreicht werden und sollte nicht länger als 15 aufeinander folgende Tage angewendet werden.

Anästhesie

Distickstoffmonoxid wirkt als Basisanästhetikum, um eine Anästhesie zu erreichen. Mit Distickstoffmonoxid allein und der maximal zulässigen Konzentration von 79 % vol kann keine Anästhesie eingeleitet werden. In Kombination mit anderen Inhalationsanästhetika sorgt Distickstoffmonoxid durch den so genannten „Konzentrations- bzw. Zweitgaseffekt“ für eine beschleunigte Aufnahme beider Inhalationsanästhetika. Die Einleitungszeit beträgt 2 bis 5 Minuten.

Die Distickstoffmonoxid-Konzentration während der Einleitungsphase beträgt nicht mehr als 79 % vol. Nach der Einleitungsphase beträgt die Menge an Distickstoffmonoxid, die als Basisanästhetikum

benötigt wird, zwischen 50 und 70 % vol, ergänzt durch medizinischen Sauerstoff. Die Menge des erforderlichen zweiten Inhalationsanästhetikums verringert sich um etwa 1 % seiner minimalen alveolären Konzentration (MAC) pro 1 % des eingeatmeten Distickstoffmonoxidvolumens. Die Erhaltungsdosen von Distickstoffmonoxid und zusätzlichem Inhalationsanästhetikum sind der entsprechenden Produktinformation zu entnehmen.

Bei Kombination mit einem intravenösen Anästhetikum wird eine reduzierte Dosis des intravenösen Anästhetikums, basierend auf dem theoretischen Wert der minimalen alveolären Konzentration für Distickstoffmonoxid (ca. 105 % vol), im Voraus berechnet und verabreicht. Die inhalierte Distickstoffmonoxid-Konzentration sollte 70 % vol nicht überschreiten und je nach klinischen Parametern nach unten angepasst werden.

Eine kontinuierliche Exposition (>24 Stunden) gegenüber Distickstoffmonoxid erhöht das Risiko einer Knochenmarksdepression.

Im Falle einer Überdosierung muss die Sauerstoffkonzentration erhöht werden (siehe Abschnitt 4.9).

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Distickstoffmonoxid wird erst nach dem Mischen mit mindestens 21 % Sauerstoff unter Verwendung geeigneter Geräte und einer gut sitzenden Maske verabreicht.

Distickstoffmonoxid sollte nur von entsprechend geschultem Personal und gemäß den örtlichen Richtlinien verabreicht werden. Distickstoffmonoxid sollte nur dann verabreicht werden, wenn geeignete Ausrüstung zur sofortigen Sicherung freier Luftwege zur Verfügung steht und im Notfall eine Herz-Lungen-Wiederbelebung vorgenommen werden kann.

Die Verabreichung muss durch entsprechend geschultes Personal in gut belüfteten Räumen erfolgen, z. B. unter Verwendung von Gasrückführung und einer Doppelmaske. Für zahnärztliche Eingriffe wird die Verwendung einer doppelten Nasenmaske empfohlen. In Krankenkraftwagen kann das Verabreichungsgerät an eine Absaugvorrichtung angeschlossen werden oder eine Doppelmaske und eine Kinnmaske können verwendet werden. Die geltenden Berufsrichtlinien und Gesetze zur Verabreichung von Distickstoffmonoxid, insbesondere in Bezug auf schwangere Mitarbeiterinnen, sind zu beachten.

Wenn Distickstoffmonoxid außerhalb eines Operationssaals verwendet wird, besteht ein erhöhtes Risiko für Bewusstlosigkeit und Koma. In solchen Situationen ist die Verabreichung von Distickstoffmonoxid als Analgetikum daher nur in äquimolarer Kombination mit 50 % Sauerstoff zulässig. Die verwendete Ausrüstung muss es unmöglich machen, Mischungen mit mehr als 50 % Distickstoffmonoxid zu verabreichen.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung von Distickstoffmonoxid bei Neugeborenen liegen nur wenige Daten vor, und diese bieten keine ausreichende Grundlage für die Anwendung bei Neugeborenen (siehe 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten, bei denen eine Beatmung mit 100 % medizinischem Sauerstoff angezeigt ist.
- Nach kardiopulmonalem Bypass mit Herz-Lungen-Maschine oder koronarem Bypass ohne Herz-Lungen-Maschine.
- Zur schmerzstillenden Anwendung bei Patienten mit Bewusstseinstörung oder eingeschränkter Fähigkeit zur Kooperation und zur Befolgung von Anweisungen aufgrund des Risikos, dass eine weitere Sedierung durch das Distickstoffmonoxid die natürlichen Schutzreflexe beeinträchtigen kann.
- Zustände im Zusammenhang mit gashaltigen Körperhöhlen (Pneumothorax, bullöses Emphysem, Caissonkrankheit oder Dekompressionskrankheit, freie Luft im Bauchraum).
- Intrakranielle Hypertonie.

- Akuter Darmverschluss.
- Gesichtstrauma in dem Bereich, in dem die Maske auf das Gesicht aufgesetzt wird.
- Nach einer intraokularen Gasinjektion (SF_6 , C_3F_8) wegen des Risikos einer weiteren Ausdehnung der Gasblase, was zur Erblindung führen kann.
- Bei Patienten mit diagnostiziertem, aber nicht behandeltem Vitamin B_{12} - oder Folsäuremangel (auch in der Frühschwangerschaft) oder einer diagnostizierten genetischen Störung des am Stoffwechsel dieser Vitamine beteiligten Enzymsystems.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der hohen Distickstoffmonoxid-Konzentrationen, die im Allgemeinen zur Einleitung verwendet werden, sollte Stickstoff vor der Verabreichung aus dem Verabreichungsgerät ausgestoßen werden. Der Patient muss gleichzeitig mit Sauerstoff hyperventiliert werden.

Der Sauerstoffanteil im eingeatmeten Gasgemisch (FiO_2) muss während der Einleitungsphase auf einem Minimum von 21 % gehalten werden. In der Praxis wird oft 30 % als untere Schwelle verwendet. Der eingeatmete Sauerstoffanteil kann bei Bedarf auf 100 % erhöht werden. Die Sauerstoffspannung muss über 8,0 kPa bzw. 60 mmHg gehalten werden, die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung > 90 %. Eine regelmäßige Überwachung durch Messung der arteriellen Sauerstoffspannung (PaO_2) oder durch Pulsoxymetrie (arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2)) und durch klinische Beurteilung ist obligatorisch. Ziel ist es, eine effektive Sauerstoffkonzentration in der Atemluft zu erreichen, die für den einzelnen Patienten so niedrig wie möglich ist.

In unerwarteten Fällen von Zyanose während der Anästhesie mit einem Gerät, das Sauerstoff und Distickstoffmonoxid abgibt, sollte der erste Schritt darin bestehen, den Distickstoffmonoxidfluss zu stoppen.

Wenn die Zyanose nicht rasch verschwindet, muss der Patient mit einem mit Luft gefüllten Beutel beatmet werden. Wenn die Zyanose erneut auftritt, sollte die Narkosebehandlung im Behandlungsraum abgebrochen und die durch die Überdruckventile zugeführten Gase analysiert werden.

Nach Absetzen der Verabreichung des Distickstoffmonoxid-Sauerstoff-Gemisches kann sich eine Hypoxie entwickeln, die durch die Ausscheidung von Distickstoffmonoxid aus dem Körper in die Lunge entsteht. Es wird empfohlen, nach Absetzen der Verabreichung von Distickstoffmonoxid die Lunge vorübergehend mit 100 % medizinischem Sauerstoff zu beatmen.

Die Überwachung der Sauerstoffspannung und -sättigung sollte nach dem Ende der Verabreichung von Distickstoffmonoxid 15 Minuten lang fortgesetzt werden.

Die wiederholte Verabreichung oder Exposition gegenüber Distickstoffmonoxid kann zu Abhängigkeit führen. Vorsicht geboten ist bei Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Drogenmissbrauch oder bei medizinischem Fachpersonal, das berufsbedingt Distickstoffmonoxid ausgesetzt ist.

Eine kontinuierliche Verabreichung über einen Zeitraum von mehr als 6 Stunden sollte wegen des potenziellen Risikos klinischer Symptome (z. B. megaloblastische Veränderungen des Knochenmarks, Myeloneuropathie und subakute kombinierte Degeneration des Rückenmarks) aufgrund der hemmenden Wirkung auf die Methionin-Synthase mit Vorsicht erfolgen.

Distickstoffmonoxid verursacht die Inaktivierung von Vitamin B_{12} , das ein Kofaktor der Methionin-Synthase ist. Folglich ist nach längerer Verabreichung von Distickstoffmonoxid der Folatstoffwechsel gestört und die DNA-Synthese beeinträchtigt. Längerer oder häufiger Gebrauch von Distickstoffmonoxid kann zu megaloblastischen Veränderungen des Knochenmarks, Myeloneuropathie und subakuter kombinierter Degeneration des Rückenmarks führen. Distickstoffmonoxid sollte nicht ohne engmaschige klinische und hämatologische Überwachung angewendet werden. In solchen Fällen sollte der Rat eines Hämatologen eingeholt werden.

Die hämatologische Beurteilung sollte die Kontrolle der megaloblastischen Veränderung der roten Blutkörperchen und die Hypersegmentierung von Neutrophilen umfassen. Eine neurologische Toxizität kann ohne Anämie oder Makrozytose und mit Vitamin B_{12} -Spiegeln im Normbereich auftreten. Bei

Patienten mit undiagnostiziertem subklinischen Vitamin B₁₂-Mangel ist nach einmaliger Exposition gegenüber Distickstoffmonoxid während der Anästhesie neurologische Toxizität aufgetreten.

Bei Patienten in schlechtem Ernährungs- und Gesundheitszustand wird die Überwachung der megaloblastischen Anämie und Hypersegmentierung von Neutrophilen empfohlen.

Distickstoffmonoxid übt synergistische Wirkungen auf den Folatstoffwechsel aus, wenn es mit Methotrexat (MTX) verabreicht wird, wodurch die Verträglichkeit von MTX beeinträchtigt werden kann. Bei Patienten, die MTX verwenden, können alternative Behandlungsmöglichkeiten zu Distickstoffmonoxid in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seines Distickstoffmonoxid-Gehalts kann Distickstoffmonoxid medizinisch SOL den Druck im Mittelohr und anderen Hohlräumen, die mit Luft gefüllt sind, erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Die Verabreichung von Distickstoffmonoxid sollte in den folgenden Situationen mit besonderer Vorsicht erfolgen:

- Durch die Verabreichung von Distickstoffmonoxid kann sich der Druck im Ballon eines Trachealtubus erhöhen.
- Bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Herzfunktionsstörungen (z. B. nach Herzoperationen), um das Risiko einer weiteren Verschlechterung der Herzfunktion zu vermeiden.
- Hypovolämische Patienten als Folge von Schock oder Herzinsuffizienz (schwere Hypotonie).
- Patienten mit perniziöser Anämie, Morbus Crohn oder Vegetarier.
- Patienten, die mit Bleomycin behandelt werden, weil die erhöhte Sauerstoffkonzentration während der Inhalationssedierung ein erhöhtes Risiko einer Lungentoxizität mit sich bringt.
- Sichelzellenanämie.
- Während der Entbindung, wo die gleichzeitige Verabreichung von Distickstoffmonoxid und Opiaten nicht empfohlen wird, da dies zu Bewusstlosigkeit führen könnte.
- Nach einer intraokularen Injektion muss ausreichend Zeit verstrichen sein, um das Risiko von Sehstörungen zu vermeiden.
- Gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen bei Angstzuständen im Zusammenhang mit zahnärztlichen Eingriffen, da dies zu Bewusstlosigkeit führen könnte.
- Insbesondere während der Sevofluran-Anästhesie bei Patienten mit reduzierter autoregulatorischer Reserve und während neurochirurgischer Eingriffe kann es zu einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses und einer Senkung von Blutdruck, Beatmung und Herzfrequenz kommen.

Distickstoffmonoxid ist ein farbloses Gas mit einem leicht süßlichen Geruch. Es ist weder giftig noch brennbar, wirkt jedoch brandfördernd. Es ist schwerer als Luft und sammelt sich an tiefer gelegenen Orten an.

Bei der Anwendung von Distickstoffmonoxid gelangt ein Teil des Gases bei der Ausatmung durch den Patienten in die Umgebungsluft. Die Verwendung von Gesichtsmasken mit doppelter Abdichtung und ausreichend hohen Beatmungsraten (20x/Stunde) sollte sicherstellen, dass die mittlere Konzentration unter dem eingestellten MAK-Wert bleibt (maximal zulässige Konzentration: 50 ppm bzw. 152 mg/m³). Fälle von verminderter Fertilität und angeborenen Defekten bei medizinischem und paramedizinischem Personal wurden nach wiederholter Exposition mit Distickstoffmonoxid in schlecht belüfteten Bereichen gemeldet. Hierfür wurde besonders eine Spitzenbelastung schwangerer Frauen im zweiten und dritten Monat nach ihrer letzten Menstruation verantwortlich gemacht. Wenn Spitzenbelastungen während dieses Zeitraums nicht vermieden werden können, dürfen diese Mitarbeiterinnen keine Tätigkeiten in Bereichen ausüben, in denen diese Spitzenbelastungen auftreten können. Der Distickstoffmonoxid-Gehalt in der Umgebungsluft sollte unbedingt so niedrig wie möglich und weit unter dem national festgelegten Grenzwert gehalten werden.

Angehörigen von Gesundheitsberufen wird im Allgemeinen empfohlen, das direkte Einatmen der von den Patienten ausgeatmeten Luft über einen längeren Zeitraum zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Die Verwendung bei Neugeborenen (Frühgeborenen und reifen Neugeborenen) wird nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Berichte über pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt. Distickstoffmonoxid interagiert direkt mit Opiatrezeptoren (Subtypen OP₂ und OP₃), GABA-Rezeptoren (Subtyp A) und Glutamatrezeptoren (Subtyp NMDA).

Wechselwirkungen mit Begleitmedikamenten können durch diese Wechselwirkungen erklärt werden.

Alle (Inhalations-)Anästhetika interagieren mit GABA- und Glutamatrezeptoren und haben eine additive Wirkung auf die sedierende Wirkung von Distickstoffmonoxid.

Distickstoffmonoxid reduziert den Wert der minimalen alveolären Konzentration von Inhalationsanästhetika.

Distickstoffmonoxid wird verwendet, um die erforderliche Dosis anderer Anästhetika zu reduzieren, aber auch um die Einleitungszeit bei der Verwendung von Inhalationsanästhetika zu verkürzen.

Opiate haben eine additive Wirkung auf die schmerzstillende und sedierende Wirkung von Distickstoffmonoxid.

Benzodiazepine und Barbiturate interagieren mit dem Benzodiazepinrezeptor bzw. einer allosterischen Bindungsstelle auf dem GABA-Rezeptor-Komplex und verstärken die Wirkung von Distickstoffmonoxid.

Ungesättigtes Hämoglobin kann auftreten, wenn Distickstoffmonoxid mit Beruhigungsmitteln kombiniert wird.

Distickstoffmonoxid verstärkt die muskelentspannende Wirkung von nicht-depolarisierenden, neuromuskulär blockierenden Muskelrelaxantien (einschließlich Cisatracurium, Pancuronium, Gallamin, Tubocurarin, Vecuronium).

Distickstoffmonoxid kann Vitamin B₁₂ beeinträchtigen. Daher sollte die Verabreichung von *Stickoxydul medizinisch* zeitlich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Wirkung klingt bei Beendigung der Verabreichung von Distickstoffmonoxid und gleichzeitiger Verabreichung von Vitamin B₁₂ ab. Die Inaktivierung von Vitamin B₁₂ durch Distickstoffmonoxid führt zu einer Erhöhung der Toxizität von Natrium-Nitroprussid und Methotrexat (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Anzahl von Daten, die von schwangeren Frauen erhoben wurden (mehr als 1000 im ersten Trimester exponierte Schwangere), zeigten keine malformative oder feto-/neonatale Toxizität nach einer einmaligen Verabreichung von Distickstoffmonoxid. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). *Stickoxydul medizinisch* kann bei klinischem Bedarf während der Schwangerschaft angewendet werden. Wird Distickstoffmonoxid kurz vor der Entbindung eingesetzt, muss das Neugeborene auf mögliche Nebenwirkungen untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Distickstoffmonoxid in die Muttermilch übertritt. Die kurzfristige Verabreichung von medizinischem Distickstoffmonoxid erfordert jedoch keine Unterbrechung des Stillens.

Fertilität

Es liegen keine relevanten Daten bezüglich der Auswirkungen von Distickstoffmonoxid auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierstudien mit niedrigen Konzentrationen ($\leq 1\%$) deuten darauf hin, dass die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigt werden kann (siehe Abschnitt 5.3).

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

Distickstoffmonoxid beeinträchtigt die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wird empfohlen, nach einer Vollnarkose mit Distickstoffmonoxid in Kombination mit anderen Anästhetika oder Analgetika 24 Stunden lang auf das Führen von Fahrzeugen zu verzichten.

Nach Abschluss der kurzfristigen Verabreichung von Distickstoffmonoxid zur Analgesie sollten ambulant behandelte Patienten, die Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen müssen, beobachtet werden, bis alle Nebenwirkungen abgeklungen sind und der Patient so wachsam ist wie vor der Verabreichung von Distickstoffmonoxid.

4.8 Nebenwirkungen

Die bekannten Nebenwirkungen sind nach den verschiedenen Organsystemen klassifiziert. Eine Klassifikation auf der Grundlage der Häufigkeit ist kaum möglich, da in diesem Zusammenhang keine strukturierten Studien durchgeführt wurden. Wenn eine vernünftige Schätzung der Häufigkeit auf der Grundlage der Literatur möglich ist, wurde dies in der nachstehenden Übersicht angegeben.

Bei der Bewertung werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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 (vereinzelt Berichte) ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Schwere Bluterkrankungen (megaloblastische Anämie, Granulozytopenie) wurden nach Verabreichung über mehr als 24 Stunden beobachtet. Es wird davon ausgegangen, dass eine einmalige Exposition für bis zu 6 Stunden kein Risiko birgt.

Psychiatrische Erkrankungen:

Psychosen, Verwirrtheit, anxiolytische und euphorisierende Wirkungen, Kopfschmerzen. Es kann zu Abhängigkeit kommen (Häufigkeit nicht bekannt).

Erkrankungen des Nervensystems:

Verminderung der lokalen zerebralen Durchblutung und des lokalen zerebralen Glukoseverbrauchs. In Abwesenheit einer Kombination mit einem anderen Anästhesiemittel können psychodysleptische Effekte auftreten.

Eine solche Kombination ist normal, da Distickstoffmonoxid ausschließlich zur Vermittlung von narkotischen Wirkungen dient.

Neurologische Effekte: Epilepsie, generalisierte Anfälle (Häufigkeit nicht bekannt), Sedierung, Schwindel, erhöhter Hirndruck, spastische Paraparese. Neurologische Wirkungen wie Neuropathie, Nadelstiche am ganzen Körper, Myeloneuropathie und subakute Degeneration des Rückenmarks (Häufigkeit nicht bekannt) wurden bei außergewöhnlich hoher und häufiger Exposition berichtet. Bei Patienten mit undiagnostiziertem subklinischem Vitamin-B₁₂-Mangel ist jedoch nach einmaliger Exposition gegenüber Distickstoffmonoxid zur Anästhesie neurologische Toxizität aufgetreten. Temperatureffekte: maligne Hypothermie und Hyperthermie.

Augenerkrankungen:

Reduzierung der Geschwindigkeit der Augenbewegung. Vorübergehende Erhöhung des Augendrucks und/oder -volumens nach Injektion von gasbildenden Arzneimitteln.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Mittelohrschaden und Trommelfellruptur.

Herzkrankungen:

Distickstoffmonoxid kann zu Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie und systemischer Hypotonie führen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Apnoe, Pneumomediastinum, subkutanes Emphysem und mit reversibler Bronchiolitis vergleichbare Symptome.

Diffusionshypoxie von mehreren Minuten Dauer nach Beendigung der Verabreichung von Distickstoffmonoxid.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Distickstoffmonoxid Hypoxämie oder eine erhöhte Schleimproduktion verursacht.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Übelkeit und Erbrechen (sehr häufig).

Vorübergehende Erhöhung von Druck und/oder Volumen im Darm und in der Bauchhöhle.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelbsucht und erhöhte Konzentration hepatischer Enzyme.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Folgen einer Überdosierung von Distickstoffmonoxid führen zu einem akuten Sauerstoffmangel und stehen in keinem Zusammenhang mit Effekten, die mit der Rezeptorwechselwirkung von Distickstoffmonoxid oder der Inaktivierung von Vitamin B₁₂ durch Distickstoffmonoxid verbunden sind. Der Sauerstoffmangel kann je nach Schweregrad und Dauer zu Hypoxie oder Zyanose führen.

Im Falle einer Überdosierung muss die Verabreichung von Distickstoffmonoxid abgebrochen und der Patient aktiv oder passiv mit Luft oder Sauerstoff beatmet werden, bis die Sauerstoffsättigung wieder normal ist.

Reversible neurologische Toxizität und megaloblastische Veränderungen des Knochenmarks wurden auch nach außergewöhnlich langer Inhalation beobachtet.

5. PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Allgemeinanästhetika, ATC-Code: N 01AX13

Distickstoffmonoxid ist ein relativ schwaches Anästhetikum mit guten schmerzstillenden Eigenschaften. Die schmerzstillende Wirkung von Distickstoffmonoxid beruht auf einer Interaktion mit Opiatrezeptoren und seine betäubende Wirkung auf einer Interaktion mit GABA- und Glutamatrezeptoren.

Distickstoffmonoxid hat keine muskelentspannende Wirkung. Distickstoffmonoxid hat bei einer Konzentration von 50 % eine schmerzstillende Wirkung. Eine betäubende Wirkung wird erst bei einer Konzentration von 105 % (MAC) erzielt. Eine betäubende Wirkung wird nur bei gleichzeitiger Verabreichung von intravenösen Betäubungsmitteln oder anderen Inhalationsanästhetika erreicht. Eine Konzentration von 50 % bis 70 % Distickstoffmonoxid in einer solchen Kombination mit anderen Inhalationsanästhetika reduziert die für die Anästhesie erforderliche mittlere minimale alveoläre Konzentration (MAC) um etwa die Hälfte.

Distickstoffmonoxid hat keinen direkten Einfluss auf Lungenfunktion und Gasaustausch. Distickstoffmonoxid hat einen indirekten Einfluss auf den Gasaustausch, weil sich Distickstoffmonoxid besser im Blut löst als Stickstoff. Das bedeutet, dass Distickstoffmonoxid schneller in die Lungen aufgenommen wird als Stickstoff, so dass die Konzentrationen (Partialdrücke) von anderen Gasen, Sauerstoff und anderen Anästhetika, die gleichzeitig eingeatmet werden, erhöht werden. Während der ersten Phase (5 Minuten) der Verabreichung von Distickstoffmonoxid wird die Aufnahme anderer Gase erhöht, bis ein Gleichgewicht zwischen eingeatmetem und ausgeatmetem Distickstoffmonoxid erreicht ist. In der ersten Phase der Verabreichung von Distickstoffmonoxid wird Kohlendioxid in der Ausatemluft in einer höheren Konzentration vorhanden sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Das eingeatmete Distickstoffmonoxid wird durch druckabhängigen Gasaustausch zwischen dem alveolären Gas und dem durch die Alveolen strömenden Kapillarblut resorbiert. Distickstoffmonoxid wird in gelöster Form über den systemischen Kreislauf zu allen Geweben im Körper transportiert. Distickstoffmonoxid wird nach dem Einatmen schnell resorbiert.

Die alveoläre Konzentration nähert sich innerhalb von 5 Minuten der eingeatmeten Konzentration an. Die Wirkung tritt nach 2 bis 5 Minuten ein. Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient ist mit 0,47 niedrig.

Verteilung

Die Konzentration in gut durchblutetem Gewebe, insbesondere im Gehirn, nähert sich innerhalb von 5 Minuten der eingeatmeten Konzentration an. Distickstoffmonoxid löst sich 35-mal besser im Blut auf als Stickstoff. Das bedeutet, dass er schneller in einen geschlossenen Hohlraum mit Luft diffundiert, als Stickstoff aus ihm heraus diffundieren kann. Wenn der Hohlraum starre Wände hat, steigt der Druck, wenn die Wände nicht starr sind, nimmt das Volumen zu. Dies führt zu Kontraindikationen beispielsweise mit Pneumothorax, Luftembolie und freier Luft im Bauchraum.

Biotransformation

Distickstoffmonoxid wird nicht metabolisiert. Die einzige Umwandlung, die stattfindet, ist die Reaktion mit Vitamin B₁₂.

Elimination

Distickstoffmonoxid wird in unveränderter Form schnell über die Lunge ausgeschieden, ein kleiner Teil wird über den Darm und die Haut ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Daten zeigen, dass eine chronische Exposition gegenüber Spurenkonzentrationen von Lachgas ($\leq 1\%$) bei Ratten weder embryotoxisch noch teratogen ist, legen jedoch nahe, dass Lachgas geringfügige Veränderungen in der Fruchtbarkeit männlicher und weiblicher Ratten hervorrufen kann (geringe dosisabhängige Tendenz zu einem geringen Anstieg der Resorptionen und einem Rückgang der Lebendgeburten).

Bei Nagetieren, die kontinuierlich hohen Lachgaskonzentrationen ausgesetzt waren, wurden eine verringerte Fruchtbarkeit, eine erhöhte fetale Mortalität, ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko, ein verringertes fetales Wachstum, Skelettanomalien und ein Situs inversus beobachtet.

Eine kurzfristige Exposition gegenüber Lachgas kann zu reversiblen Schäden an Neuronen im hinteren cingulären/retrosplenialen Kortex führen. Eine zusätzliche Exposition kann zum Absterben neuronaler Zellen führen. Diese neurotoxischen Wirkungen, einschließlich des Zelltods, können mit GABA-mimetischen Anästhetika verhindert werden. Die Dauer der Blockade des Glutamatrezeptors (NMDA-Subtyp) scheint dabei der entscheidende Faktor zu sein. Es ist unklar, ob und ggf. in welchem Ausmaß

diese Auswirkungen beim Menschen zu erwarten sind und es wurden bisher keine Auswirkungen gemeldet, obwohl Lachgas seit mehr als 150 Jahren verwendet wird.

Lachgas inaktiviert Vitamin B12, ein Coenzym der Methioninsynthase, ein Enzym, das für die Synthese von Tetrahydrofolat und Methionin sorgt, die für die DNA-Synthese und Methylierungsprozesse im Körper notwendig sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von *Stickoxydul medizinisch* beträgt **2 Jahre**.

Stickoxydul medizinisch ist nach Ablauf des Verfalldatums (siehe Angabe auf dem Behälter) nicht mehr zu verwenden. Die Verwendung von *Stickoxydul medizinisch* aus teilentleerten Behältern ist bis zum Verfalldatum zulässig.

Leere Behälter oder Behälter mit Restinhalt sollten dem Vertreiber zur Wiederbefüllung oder Entsorgung übergeben werden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen für die Lagerung von mit medizinischen Gasen befüllten Behältern müssen befolgt werden:

Behälter nur an einem Ort lagern, der für die Aufbewahrung medizinischer Gase bestimmt und zugelassen ist.

Behälter im Inneren in gut belüfteten Räumen oder draußen in belüfteten Bauten aufbewahren, wo sie vor Regen und direkter Sonneneinstrahlung geschützt sind.

Verbotstafeln für Rauchen und offenes Feuer müssen gut sichtbar angebracht sein.

Die Lagerbereiche müssen sauber, trocken, gut belüftet und frei von brennbaren Materialien sein, damit gewährleistet ist, dass die Gasflaschen bis zu ihrer Verwendung sauber bleiben.

Der Notdienst sollte über die Örtlichkeit des Gaselagers verständigt sein.

Die Lagerung muss so erfolgen, dass eine Trennung unterschiedlicher Gase möglich ist. Volle und leere Gasflaschen müssen separat gelagert werden.

Sofern bei Flaschen ein Ventilschutz vorgesehen ist, muss dieser bei der Lagerung und dem Transport angebracht sein (z.B. Schutzkappe).

Bei der Lagerung und dem Transport von Behältern mit *Stickoxydul medizinisch* sind außerdem die Angaben im entsprechenden Sicherheitsdatenblatt zu beachten.

Die Behälter sind für Kinder unerreikbaar aufzubewahren.

Der Lagerstand muss nach dem First-in-First-out Prinzip rotierend verbraucht werden.

6. 5. Art und Inhalt des Behältnisses

Stickoxydul medizinisch wird in unter Druck verflüssigter Form in wiederbefüllbare Gasflaschen mit unterschiedlicher Größe (Inhalt 0,25 bis 40 kg) oder in Flaschenbündel (Inhalt 240 bis 900 kg) abgefüllt.

Wie erkennt man den Gasinhalt?

Der maximale Gasinhalt ergibt sich überschlagsmäßig aus dem spez. Füllgewicht (0,75 kg/l) und ist auf dem Behälter eingeschlagen. Der tatsächliche Gasinhalt kann durch Abwiegen festgestellt werden, in dem man vom aktuellen Gewicht das Tara-Gewicht des Behälters (auf dem Behälter eingeschlagen) abzieht.

z.B.: 32 kg (aktuelles Gewicht) - 25 kg (Tara-Gewicht) = 7 kg Gas

Behälterkennzeichnung:

Farbkennzeichnung: Flaschenschulter DUNKELBLAU

Flaschenventil: Anschluss gemäß ÖNORM M 7390-2
Nr. 11: G 3/8 A (Außengewinde, rechts) oder bei Kleinflaschen bis 3 l
Nenninhalt: Nr.: 12: G $\frac{3}{4}$ (Innengewinde, rechts)

Flaschenbündel: Kennzeichnung und Entnahmeanschluss nach
Transportvorschriften und firmenspezifischen Festlegungen.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die folgenden Hinweise für die Handhabung von mit medizinischen Gasen befüllten Behältern müssen befolgt werden:

Medizinische Gase nur für medizinische Zwecke laut Indikationsliste verwenden.

Behälter sollten nur von geschultem Personal gehandhabt werden.

Die Inhalationshilfen (z. B. Nasenbrille, Atemmaske, Tubus) müssen für die jeweilige Applikation geeignet sein.

Nur solche technische Ausrüstung verwenden, die für das spezielle Produkt, den vorgesehenen Druck und die Temperatur geeignet ist. Im Zweifelsfall den Gaselieferanten konsultieren.

Behälter dürfen nicht übermalt werden, alle Einprägungen dürfen nicht beschädigt werden; Kennzeichnungsetiketten dürfen nicht entfernt werden.

Veränderungen und Reparaturen an Behältern, Armaturen und anderen technischen Ausrüstungsteilen dürfen nur von entsprechenden Fachkräften durchgeführt werden.

Eine missbräuchliche Verwendung der Behälter sowie eine Befüllung durch den Verbraucher oder Dritte sind nicht statthaft.

Behälter gegen Umfallen sichern (z.B. Verwendung eines Flaschenwagens) und vor mechanischer Beschädigung schützen.

An Verbraucherstellen dürfen nur die für die ununterbrochene Gasentnahme nötigen Behälter vorhanden sein (keine Lagerung).

Behälter gegen unzulässige Erwärmung (in der Regel über 40 °C) schützen

Vor Anschluss eines Behälters muss sichergestellt sein, dass ein Rückstrom vom Leitungssystem in den Behälter nicht möglich ist.

Zur Entnahme von *Stickoxydul medizinisch* aus einem Behälter ist erforderlichenfalls eine geeignete Druckreduziereinrichtung anzuschließen. Die Bedienungsanleitung für diese Einrichtung ist unbedingt zu beachten. Verunreinigung des Anschlusses vermeiden.

Ventile langsam, ruckfrei und vollständig öffnen; hierzu keine Gleit- oder Schmiermittel sowie Werkzeuge benutzen.

Die Dichtheit des Anschlusses sollte mit geeigneten Methoden überprüft werden (Leckspray).

Für die Entnahme von *Stickoxydul medizinisch* sind die dafür vorgesehenen Behälter nur im stehenden Zustand zu verwenden. Dies gilt auch für die speziell gekennzeichneten Steigrohrflaschen zur Entnahme von verflüssigtem Stickoxydul

Nach Gebrauch und bei längerer Unterbrechung der Gasentnahme alle Absperrorgane schließen.

Im Gefahrenfall ist das Ausströmen von *Stickoxydul medizinisch* durch Schließen des entsprechenden Absperrorgans am Behälter (siehe gegebenenfalls Bedienungsanleitung) zu unterbinden.

Verunreinigung der Behälter (z.B. durch Feuchtigkeit oder Eindringen von Wasser in die Behälter) vermeiden.

Rückgabe der Behälter mit geringem Überdruck. Hierdurch wird unter anderem sichergestellt, dass keine Fremdstoffe in den Behälter eindringen können.

Bei der Anwendung nicht rauchen, offene Flammen und Zündquellen fernhalten. Feuergefahr bei Kontakt mit leicht brennbaren Stoffen. Anreicherung der Umgebungsluft mit Stickoxydul vermeiden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SOL s.p.A
Via Borgazzi 27
20900 Monza, ITALIEN
Tel. Nr.: +39 039 2396 347
Fax. Nr.: +39 039 2396 420

Vertretung in Österreich:
SOL Technische Gase
GmbH Marie Curie Straße 1
2700 Wiener Neustadt
Tel. Nr.: 02622 89189
Fax. Nr.: 02622 89189 21

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26110

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Oktober 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. April
2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezeptpflichtig, wiederholte Abgabe verboten, Abgabe gemäß §59 Abs. 8 AMG