

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STICKOXYDUL medizinisch MESSER

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Behälter (Gasflasche oder Flaschenbündel) enthält reines Stickoxydul (Dinitrogenii oxidum) EAB mit einem Mindestgehalt von 98,0 Vol.-% N₂O.

Weitere gebräuchliche Bezeichnungen: Distickstoffmonoxid, Distickstoffoxid, Lachgas

3. DARREICHUNGSFORM

Gas zur medizinischen Anwendung, druckverflüssigt.

Stickoxydul (N₂O) ist ein farb- und geruchloses Gas.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Stickoxydul 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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Stickoxydul soll nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden, das in der Anwendung dieses Arzneimittels und im Umgang mit der entsprechenden Ausrüstung geschult ist. Stickoxydul muss in den Gaszustand überführt werden, bevor es mit der inhalierten Luft, vorzugsweise mit Hilfe spezieller Geräte (z. B. Nasenkatheter oder Gesichtsmaske), appliziert wird. Stickoxydul soll 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

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

Zur Allgemeinanästhesie wird Stickoxydul 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.

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

Stickoxydul hat eine additive Wirkung in Kombination mit den meisten anderen Anästhetika (siehe Abschnitt 4.5). Die Wirkungen von Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul 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.

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Art der Anwendung

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

Stickoxydul soll in Kombination mit Sauerstoff über ein Spezialgerät zugeführt werden, das eine Mischung aus Stickoxydul 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.

Stickoxydul soll 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 Stickoxydul können sich Gasblasen (Gasemboli) und geschlossene gasgefüllte Hohlräume auf Grund der verstärkten Diffusion von Stickoxydul ausdehnen. Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul dies weiter verstärken kann.
- Bewusstseinsstrübung und / oder eingeschränkte Fähigkeit zur Kooperation, wenn Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul zunimmt.

Wegen des möglichen Risikos für eine Beeinträchtigung der Vitamin-B₁₂-Aufnahme sollte Stickoxydul nicht über längere Zeit, wie z. B. zur Sedierung auf der Intensivstation, angewendet werden.

Stickoxydul 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 Stickoxydul beeinträchtigt. Die längere oder häufige Anwendung von Stickoxydul kann zu megaloblastären Knochenmarkveränderungen, Myeloneuropathie und subakuter kombinierter Rückenmarksdegeneration führen. Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul verabreicht werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

Höhere Konzentrationen von Stickoxydul (> 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.

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

Nach der Allgemeinanästhesie, bei der Stickoxydul in einer hohen Konzentration eingesetzt wurde, besteht ein bekanntes Hypoxierisiko (Diffusionshypoxie), das nicht nur durch die alveoläre Gasmischung 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 Stickoxydul keinen Alkohol zu sich zu nehmen, da Alkohol die Wirkungen von Narkotika verstärkt.

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

Die chronische Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen von Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul -Konzentrationen sein, die den örtlichen Vorschriften entsprechen.

In tierexperimentellen Studien führte die gemeinsame Anwendung von Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul. 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 Stickoxydul kann zu einem Absinken der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens führen.

Stickoxydul verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäurestoffwechsel.

In tierexperimentellen Studien führte die kombinierte Anwendung von Stickoxydul 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 Stickoxydul Messer während der Schwangerschaft verwendet werden, wenn es klinisch erforderlich ist. In seltenen Fällen kann Stickoxydul eine Atemdepression bei Neugeborenen induzieren. Bei Anwendung kurz vor der Entbindung soll das Neugeborene auf Atemdepression überwacht werden.

Stillzeit

Obwohl keine Daten über die Ausscheidung von Stickoxydul 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

Stickoxydul 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).

<u>Systemorgan- klasse</u>	<u>Häufig</u> ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	<u>Gelegentlich</u> ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	<u>Selten</u> ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	<u>Sehr selten</u> ($< 1/10.000$)	<u>Nicht bekannt</u> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>					Megaloblastische Anämie ¹ , Leukopenie ¹
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Euphorie ^{1,2} , Agitation ^{1,2}	Angstzu- stände ^{1,2} , Halluzinationen ^{1,2}		Abhängigkeit ^{1,2,3}
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>		Vertigo ^{1,2} , Kopfschmer- zen ^{1,2}			Neuropathie ^{1,2,3} Myelopathie ¹ Myeloneuropat- hie ^{1,2,3} Subakute kombinierte Rückenmarksd- egeneration ^{1,2,3} Generalisierte Krampfanfälle
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Druckgefühl im Mittelohr ^{1,2}			
<u>Herzer- krankungen</u>		Bradykardie ^{1,2}			
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltr- akts</u>	Übelkeit ^{1,2} , Erbrechen ²	Geblähtsein ^{1,2} , erhöhtes Gasvolumen im Darm ^{1,2}			
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsor- t</u>	Schwindel ^{2,3} , Intoxikationsge- fühl ^{2,3}			Maligne Hyper- thermie ¹	

¹ Wenn Stickoxydul im Rahmen einer Allgemeinanästhesie angewendet wird.

² Wenn Stickoxydul im Rahmen einer Analgesie angewendet wird.

³ Wenn Stickoxydul 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 dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome einer Überdosierung von Stickoxydul 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 Stickoxydul -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 Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul 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 Stickoxydul 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

Stickoxydul ist ein Gas, das stark analgetisch und schwach narkotisch wirkt. Stickoxydul hat dosisabhängige Wirkungen auf die sensorischen und kognitiven Funktionen, die bei einer Konzentration von 15% beginnen. Konzentrationen über 60 – 70% führen zur Bewusstlosigkeit. Stickoxydul 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

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

Biotransformation und Elimination

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

Geringe Mengen Stickoxydul 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% Stickoxydul über einen längeren Zeitraum führte bei Flughunden, Schweinen und Affen nachweislich zur Induktion einer Neuropathie. Die kombinierte Applikation von Stickoxydul 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 Stickoxydul beobachtet. Trächtige Ratten, die hohen Konzentrationen von Stickoxydul 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 Stickoxydul beim Menschen repräsentativ sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

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

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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 Gaslagers 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 unerschbar 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 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 befüllte Behälter 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 Gaslieferanten 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

MESSER AUSTRIA GmbH
Industriestraße 5
A-2352 Gumpoldskirchen
Tel-Nr.: +43 (0) 50603-0
Fax-Nr.: +43 (0) 50603-273

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-26099

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Oktober 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

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