

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NIONTIX®

100 %

Gas zur medizinischen Anwendung, verflüssigt

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 kg medizinisches Gas enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil: Distickstoffmonoxid (N₂O, Lachgas) 1 kg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gas zur medizinischen Anwendung, verflüssigt.

Farbloses Gas mit schwachem, angenehmem Geruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Im Gemisch mit Sauerstoff:

- Zur Anästhesie-Einleitung und im Rahmen einer Kombinationsnarkose bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Monat.
- Zur Behandlung von kurzzeitigen gering- bis mittelgradigen Schmerzzuständen, wenn ein rasch einsetzender analgetischer Wirkungsbeginn bzw. auch ein rasches Wirkungsende gewünscht wird, z. B. in der klinischen Geburtshilfe.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

In der Allgemeinanästhesie werden als Dosierung von NIONTIX® inspiratorische Konzentrationen von 50–70 % und in der Geburtshilfe Konzentrationen von 20–50 % empfohlen.

Bei Anwendung von NIONTIX® darf die inspiratorische Sauerstoffkonzentration 30 % nicht unterschreiten. Bei Patienten mit gestörter alveolärer Sauerstoffaufnahme (z. B. Emphysem, Lungenödem) muss der inspiratorische Sauerstoffanteil erhöht werden. Die Anwendungszeit richtet sich nach der Dauer der Narkose und sollte in der Regel 6 Stunden nicht überschreiten. NIONTIX® kann bis zu 6 Stunden bei Patienten ohne Risikofaktoren ohne Überwachung der Blutwerte verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Dosierungen bei Kindern unterscheiden sich nicht von den Erwachsenen-Dosierungen. Die Wirkungen von Distickstoffmonoxid sind nicht in größerem Maße altersabhängig, die Wechselwirkungen mit anderen Anästhetika jedoch schon, was zu einer stärkeren Wirkung bei älteren Menschen führt. Der relative MAC-erniedrigende Effekt steigt ab dem 40ten bis 45ten Lebensjahr an (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

NIONTIX® **darf ausschließlich** dann verabreicht werden, wenn die Möglichkeit einer **zusätzlichen Sauerstoffgabe** gegeben und eine Notfallausrüstung zur Reanimation griffbereit ist.

NIONTIX® sollte nur von Fachpersonal angewendet werden, das eine entsprechende

Ausbildung besitzt und im Umgang mit diesem Gas geschult ist.

Nur in gut gelüfteten Räumen anwenden.

NIONTIX® ist zur inhalativen Anwendung bestimmt. Es darf grundsätzlich erst nach Verdampfung (Überführung in den Gaszustand) und mit Hilfe von geeigneten Inhalationsgeräten bzw. Narkoseapparaten entweder mittels Spontanatmung oder mittels kontrollierter Beatmung verabreicht werden.

Bei der Behandlung von Schmerzen sollte der Patient idealerweise selbst die Maske halten, durch die NIONTIX® verabreicht wird. Der Patient sollte angewiesen werden, die Maske auf seinem Gesicht zu halten und normal zu atmen. Dies ist eine zusätzliche Sicherheitsmaßnahme, um das Risiko einer Überdosierung zu minimieren. Wenn der Patient aus irgendeinem Grund mehr NIONTIX® als notwendig erhält und das Bewusstsein beeinträchtigt wird, lässt der Patient die Maske fallen und die Verabreichung wird eingestellt. Durch das Einatmen von Umgebungsluft wird die Wirkung von NIONTIX® schnell abgebaut und der Patient wird wieder zu Bewusstsein kommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Distickstoffmonoxid

Da Distickstoffmonoxid rasch in lufthaltige Hohlräume diffundiert, kommt es zu einer Volumenzunahme des Hohlraumes und/oder zu einer Erhöhung seines Innendrucks. Daher ist NIONTIX® bei folgenden Bedingungen kontraindiziert:

- bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen von Pneumothorax, Pneumoperikard, schwerem Emphysem, Gasembolie oder schweren Kopfverletzungen.
- nach Tiefseetauchgängen, die mit dem Risiko der Dekompressionskrankheit verbunden sind (Stickstoffblasen).
- nach kardiopulmonalen Bypass-Operationen mit Herz-Lungen-Maschine oder einem koronaren Bypass ohne Herz-Lungen-Maschine.
- bei Patienten, die kürzlich intraokulare Gasinjektionen (z. B. SF₆, C₃F₈) erhalten haben; NIONTIX® darf erst angewendet werden, wenn das betreffende Gas vollständig resorbiert worden ist, da andernfalls Volumen und Druck des Gases zunehmen können und dies in der Folge zur Erblindung führen kann.
- bei Mittelohrchirurgie, Pneumoencephalographie und bei Operationen in sitzender Position.
- bei Patienten mit schwerer Dilatation des Gastrointestinaltrakts und Ileus.

NIONTIX® ist ebenfalls kontraindiziert:

- Medizinisches Distickstoffmonoxid ist bei Patienten mit Herzversagen oder stark beeinträchtigter Herzfunktion (z. B. nach einer Herzoperation) kontraindiziert, da die milde myokarddepressive Wirkung eine weitere Verschlechterung der Herzfunktion verursachen kann.
- bei Patienten mit Anzeichen von Verwirrtheit oder mit anderen Hinweisen auf erhöhten intrakraniellen Druck.
- *bei Anwendung in der klinischen Geburtshilfe:* bei Patienten mit vermindertem Bewusstsein oder eingeschränkter Fähig-

keit zur Kooperation und Befolgung von Anweisungen, da eine weitere Sedierung durch Distickstoffmonoxid die natürlichen Schutzreflexe beeinträchtigen kann.

- bei Patienten mit diagnostiziertem aber unbehandeltem Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangel oder diagnostizierter genetischer Störung des Enzymsystems, das an dem Metabolismus dieser Vitamine beteiligt ist.
- bei Patienten mit Gesichtsverletzungen, wenn die Anwendung einer Gesichtsmaske nur unter Schwierigkeiten möglich oder mit Risiken verbunden ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Distickstoffmonoxid **darf ausschließlich** dort eingesetzt werden, wo **zusätzlich Sauerstoff** verabreicht werden kann, und in Anwesenheit von in Notfallbehandlung geschultem Fachpersonal.

NIONTIX® *darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei*

- schwerer pulmonaler Funktionsstörung (mit Hypoxämie).
- schwerer Herzinsuffizienz.

Die Anwendung von NIONTIX® *darf nur erfolgen, wenn*

respiratorische und kardiozirkulatorische Komplikationen zuverlässig erkannt und sofort adäquat behandelt werden können. Bei einer Luft- oder Gasembolie muss die Zufuhr von NIONTIX® sofort unterbrochen werden.

Die **Wirkungen** von Distickstoffmonoxid auf das Herz-Kreislauf-System sind bei gesunden Patienten mit guter kardiovaskulärer Funktion vernachlässigbar. Distickstoffmonoxid hat eine leicht dämpfende Wirkung auf die Kontraktilität des Herzmuskels, dies wird jedoch durch einen leichten Anstieg der Sympathikusstimulation des Herzens ausgeglichen, so dass normalerweise kein signifikanter Nettoeffekt auf den Kreislauf besteht.

Distickstoffmonoxid kann, wenn es zur Behandlung von **kurzzeitigen** gering- bis mittelgradigen **Schmerzzuständen** eingesetzt und ein rasch einsetzender analgetischer Wirkungsbeginn bzw. auch ein rasches Wirkungsende gewünscht wird, in hoher Konzentration (> 50 %) zum Verlust von Kehlkopfflexen führen und das Bewusstsein reduzieren. Bei Konzentrationen über 60–70 % führt dies oft zur Bewusstlosigkeit und das Risiko für eine Beeinträchtigung der Kehlkopfflexe steigt.

Distickstoffmonoxid kann in **lufthaltige Hohlräume** diffundieren und damit den Druck im Mittelohr sowie den Druck in anderen gasgefüllten Bereichen erhöhen. Es kann auch den Druck in Katheterballons erhöhen oder in die Blockermanschette (Cuff) eines Endotrachealtubus diffundieren und diese aufblähen. Hierdurch kann es zu einer Atemwegsverlegung oder zu einer Druckschädigung der Trachea kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Cuff-Druckes ist daher angezeigt. Vorbeugend kann die Blockermanschette auch mit NIONTIX® statt mit Luft gefüllt werden.

NIONTIX® sollte wegen der potentiellen Gefahr einer plötzlichen Feuerentwicklung nicht während **Laseroperationen** der Atemwege angewendet werden.

Nach **Beendigung der Inhalation** von Distickstoffmonoxid erfolgt die initiale Rückdiffusion aus dem Blut in die Alveolen so rasch, dass eine verdünnungsbedingte Abnahme der alveolären Sauerstoffkonzentration (Diffusionshypoxie) auftreten kann. Vorbeugend sollte deshalb in den ersten 5–10 Minuten nach Beendigung der Zufuhr von NIONTIX® reiner Sauerstoff appliziert sowie die Sauerstoffsättigung mittels Puls-oximetrie überwacht werden (SpO₂).

Arbeitsplatzexposition, Kontamination der Umgebungsluft

Die chronische Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen von Distickstoffmonoxid wird als eine mögliche Gesundheitsgefahr betrachtet. Es wurde über eine verminderte Fruchtbarkeit bei medizinischem Fachpersonal 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, Spontanaborte und/oder Missbildungen bei Feten ist aber auch nicht gänzlich auszuschließen. Es gibt aktuelle Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW), unterhalb derer (selbst bei chronischer Exposition) von keinen Gesundheitsgefahren ausgegangen wird.

Räume, in denen NIONTIX® angewendet wird, sind daher angemessen zu lüften und/oder mit Absauganlagen auszustatten, damit die Distickstoffmonoxid-Konzentration in der Umgebungsluft unterhalb der gesetzlich vorgeschriebenen Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) bleibt.

Der gesetzlich vorgeschriebene Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) beträgt 100 ppm (TRGS 900). Eine kurzzeitige Überschreitung bis zum 2-fachen AGW über einen Zeitraum von 15 min ist zulässig (Spitzenbegrenzung).

Gegenwärtig ist es nicht möglich, einen eindeutigen kausalen Zusammenhang zwischen der Distickstoffmonoxidkonzentration und negativer gesundheitlicher Wirkungen herzustellen.

Ein Risiko auf verminderte Fertilität, das von medizinischem Personal oder Gesundheitsberufen während langzeitiger Einwirkung und in Räumen mit schlechter Belüftung berichtet wurde, kann nicht ausgeschlossen werden. Diskutiert werden Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit, eine erhöhte Anzahl von Aborten, Missbildungen, Karzinome, Parenchymschäden an Leber und Nieren sowie ZNS-Störungen.

Bei Frauen, die beruflich einer chronischen Inhalation von Distickstoffmonoxid während der Schwangerschaft ausgesetzt waren, wurde kein Risiko für nachteilige Auswirkungen auf den Fötus beobachtet, wenn ein geeignetes Absaug- oder Belüftungssystem vorhanden war. In Ermangelung eines geeigneten Absaug- oder Belüftungssystems wurde über einen Anstieg der

spontanen Aborte und Missbildungen berichtet. Diese Befunde sind aufgrund wissenschaftlicher Mängel und Anwendungsbedingungen fragwürdig, und in nachfolgenden Studien wurde kein Risiko beobachtet, wenn ein geeignetes Absaug- oder Belüftungssystem eingeführt wurde.

Missbrauch und Suchtgefahr

Die Möglichkeit der missbräuchlichen Anwendung (Abusus) sollte beachtet werden. 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.

Distickstoffmonoxid verursacht eine Inaktivierung von Vitamin B₁₂, einem Ko-Faktor der Methioninsynthase. 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.

Bei Verdacht auf Vitamin B₁₂-Mangel oder bei Symptomen, die mit der betroffenen Methioninsynthetase verbunden sind, sollte eine Substitutionstherapie mit Vitamin B₁₂ durchgeführt werden, um das Risiko für Nebenwirkungen wie Leukopenie, Megaloblastenanämie, Myelopathie und Polyneuropathie zu minimieren.

Andere analgetische Therapien sollten bei Patienten mit Anzeichen eines Vitamin B₁₂/Folat-Mangels in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Distickstoffmonoxid kann den Vitamin B₁₂- und den Folsäurestoffwechsel beeinträchtigen; bei der Anwendung von NIONTIX® bei Risikopatienten ist daher Vorsicht geboten. Dies sind Patienten mit verminderter Zufuhr oder Aufnahme von Vitamin B₁₂ und/oder Folsäure oder einer genetischen Störung des Enzymsystems, das an dem Metabolismus dieser Vitamine beteiligt ist, sowie immunsupprimierte Patienten. Wenn erforderlich sollte die Substitution von Vitamin B₁₂/Folsäure in Betracht gezogen werden. Nach einer Anwendung von über 6 Stunden oder wiederholter Anwendung sollte eine Überwachung der Blutwerte durchgeführt werden, um das Nebenwirkungsrisiko zu reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Distickstoffmonoxid kann in seltenen Fällen zu einer Atemdepression bei Neugeborenen führen. Wird Distickstoffmonoxid während der Geburt eingesetzt, sollte das Neugeborene auf Anzeichen einer Atemdepression untersucht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Distickstoffmonoxid bei Kindern im Alter unter 1 Monat ist nicht erwiesen.

Die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind die gleichen wie bei Erwachsenen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Anwendung mehrerer zentral dämpfender Pharmaka muss mit einer Wirkungsverstärkung gerechnet werden. Die myokardiale Kontraktilität kann bei einer Kombination von NIONTIX® mit Opioiden negativ beeinflusst werden. Naloxon schwächt die analgetische Wirkung von NIONTIX® ab.

NIONTIX® verstärkt unerwünschte Wirkungen von Methotrexat auf den Folatstoffwechsel.

Bei der Kombination von NIONTIX® mit anderen Inhalationsanästhetika kommt es zu einer erhöhten Aufnahmerate der anderen Gase (Second Gas Effect). NIONTIX® erniedrigt die MAC-Werte anderer Inhalationsanästhetika.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine weiteren Wechselwirkungen bekannt als diejenigen bei Erwachsenen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen, die während des 1. Trimenon exponiert wurden (mehr als 1000 exponierte Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin. Darüber hinaus wurde auch keine fetale oder neonatale Toxizität spezifisch mit einer Exposition mit Distickstoffmonoxid während der Schwangerschaft in Verbindung gebracht. Daher kann NIONTIX® während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn es klinisch erforderlich ist.

In seltenen Fällen kann Distickstoffmonoxid bei Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen. Bei Anwendung kurz vor der Entbindung sollte das Neugeborene auf Atemdepression überwacht werden.

Stillzeit

Obwohl keine Daten über einen Übergang von Distickstoffmonoxid in die Muttermilch beim Menschen vorliegen, ist aufgrund 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 kurzzeitiger Anwendung ist nicht notwendig.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben unerwünschte Wirkungen auf die Reproduktionsorgane und die männliche und weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ein potenzielles Risiko in Verbindung mit einer chronischen Exposition am Arbeitsplatz kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Distickstoffmonoxid hat Einflüsse auf kognitive und psychomotorische Funktionen.

Bei einer Verwendung von Distickstoffmonoxid als Teil einer Vollnarkose

Nach einer Vollnarkose mit NIONTIX® und / oder in Kombination mit weiteren zentral wirkenden Medikamenten, darf der Patient nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen; über den Zeitfaktor hat der Arzt individuell zu entscheiden. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

Bei einer alleinigen Anwendung von Distickstoffmonoxid für die kurzzeitige Analgesie

Bei der Verwendung von Distickstoffmonoxid als Einzelwirkstoff, ist das Fahren und Bedienen komplexer Maschinen für mindestens 30 Minuten nach Beendigung der Verabreichung von Lachgas nicht empfohlen, bis die Patienten ihr Bewusstsein wiedererlangt haben und dies vom behandelnden Arzt bestätigt wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen stammen aus öffentlich zugänglicher wissenschaftlicher Literatur und der Überwachung der Anwendung des Arzneimittels im Markt nach seiner Zulassung.

Aufgrund der Wirkungen von Distickstoffmonoxid auf Vitamin B₁₂ wurde bei längerer oder häufig wiederholter Verabreichung von NIONTIX® eine megaloblastäre Anämie und Leukopenie berichtet. Bei außergewöhnlich starker oder häufiger Verabreichung wurden neurologische Störungen wie Myelopathie oder Polyneuropathie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen siehe unten.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine anderen Nebenwirkungen als bei Erwachsenen bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung können Hypoxie, Hypoxämie, Kreislaufdepression, Agitation oder Somnolenz bis Bewusstlosigkeit auftreten.

Der Patient ist mit reinem Sauerstoff kontrolliert zu beatmen, gegebenenfalls sind kreislaufunterstützende Maßnahmen erforderlich.

Ein spezielles Antidot existiert nicht.

Bei Anwendung in der Geburtshilfe:

Wenn der Patient während der Anwendung von NIONTIX® Anzeichen einer verminderten Wachheit aufweist, nicht antwortet oder nicht angemessen auf Anweisungen reagiert oder in anderer Weise Zeichen einer ausgeprägten Sedierung zeigt, sollte die Verabreichung sofort beendet werden. Der Patient sollte NIONTIX® erst wiedererhalten, wenn er das Bewusstsein vollständig wiedererlangt hat.

Reversible neurologische Effekte und megaloblastäre Knochenmarksveränderungen wurden nach außergewöhnlich hoher und häufiger Exposition berichtet.

Bei Anwendung zur Schmerzlinderung sollte die Verabreichung sofort abgebrochen werden, wenn der Patient Anzeichen verminderter Aufmerksamkeit zeigt.

Kinder und Jugendliche:

Das Risiko der Überdosierung ist bei Kindern und Jugendlichen gleich wie bei Erwachsenen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Allgemeinanästhetika
ATC-Code: N01AX13

NIONTIX® ist ein Gas, das stark analgetisch und schwach narkotisch wirkt.

Die Willkürmotorik bleibt unbeeinflusst.

NIONTIX® wirkt einerseits negativ inotrop, führt aber andererseits zu einer Stimulierung des Sympathikus. Welcher Effekt die klinische Wirkung dominiert, hängt u. a. auch von der Begleitmedikation ab (z. B. hohe sympathikolytische Potenz der Opiode).

Distickstoffmonoxid hat Einflüsse auf kognitive und psychomotorische Funktionen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

NIONTIX® ist ein stabiles, reaktionsträges, farbloses Gas mit schwachem, angenehmem Geruch, das schwerer als Luft ist.

Physikochemische Eigenschaften:

Molekulargewicht	44,02 g/mol
Siedepunkt bei 1 atm	-89 °C (184,7 K)
Dampfdruck bei 20 °C	57,3 bar
Dichte (0 °C, 1,013 bar)	1,97 kg/m ³

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100)	Selten (≥1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Erbrechen	Blähungen, vermehrtes Gasvolumen im Darm			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Benommenheit (bei alleiniger Gabe von NIONTIX®)	Schläfrigkeit		Paraparese	Kopfschmerzen, Myeloneuropathie, Neuropathie, subakute kombinierte Rückenmarksdegeneration, *generalisierte Krampfanfälle
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Druckgefühl im Mittelohr			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Megaloblastäre Anämie, Leukopenie
Psychiatrische Erkrankungen		Euphorie				Psychosen, Verwirrung, Angst, Abhängigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Gefühl der Vergiftung				
Beschwerden der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						Atemdepression

* wurde nur in Verbindung mit Schmerzmanagement berichtet

Dichteverhältnis zur Luft
(= 1) 1,53

Verteilungskoeffizienten:
Blut/Gas 0,47
Öl/Gas 1,4
Gehirn/Blut 1,1

Die mittlere minimale alveoläre Konzentration (MAC) beträgt 105 Vol%.

Entsprechend dem niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten ist die Steuerbarkeit der Anästhesie mit NIONTIX® sehr gut. Bei der Maskeneinleitung in Spontanatmung und normalen Herz-Kreislauf-Verhältnissen wird eine 50%ige alveoläre Gassättigung innerhalb von ca. 1 Minute erreicht.

NIONTIX® verteilt sich in Abhängigkeit der regionalen Durchblutung auf alle Körpergewebe.

Über die Biotransformation existieren keine verlässlichen Untersuchungen.

Die Elimination erfolgt überwiegend über die Lunge; geringe Mengen werden über Haut und 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 führt bei Flughunden, Schweinen und Affen nachweislich zur Induktion einer Neuropathie. Die kombinierte Applikation von Distickstoffmonoxid und Ketamin über 3 Stunden führte 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 Aborten, 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.

In einer Fertilitätsstudie an männlichen Ratten, zeigten alle Tiere, die 20 % Distickstoffmonoxid ausgesetzt waren, nach 14 Tagen eine reversible Fehlfunktion der Spermatogenese.

Die oben beschriebenen unerwünschten Wirkungen wurden meist 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

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis aufbewahren. Das Behältnis fest verschlossen halten. Vor Sonneneinstrahlung und Wärmeeinwirkung schützen. Nur an einem gut belüfteten Ort und nicht über 36°C lagern. Ungewolltes Ausströmen von Distickstoffmonoxid in geschlossenen Räumen erhöht die Brandgefahr; es gilt Rauch- und Feuerverbot, mögliche Zündquellen sind zu beseitigen. Distickstoffmonoxid ist schwerer als Luft; bei hoher Konzentration besteht Erstickungsgefahr. Druckbehältnis gegen Umfallen sichern. Nicht in Treppenhäusern, Fluren, Durchgängen und Aufenthalts- bzw. Verbrauchsräumen lagern.

Bei Lagerung, Bereithaltung, Entnahme und dem internen Transport von Behältnissen sind insbesondere die Technischen Regeln für Gefahrstoffe TRGS 407 „Tätigkeiten mit Gasen – Gefährdungsbeurteilung“ und die TRGS 510 „Lagerung von Gefahrstoffen in ortsbeweglichen Behältern“ sowie die Technische Regel für Betriebssicherheit TRBS 3145 „Ortsbewegliche Druckgasbehälter – Füllen, Bereithalten, innerbetriebliche Beförderung, Entleeren“ zu beachten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Druckbehältnisse (Druckgasflaschen und -bündel) mit blauer Schulter (nach DIN EN 1089-3) aus Stahl.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

Druckgasflaschen mit 0,75 kg, 1,50 kg, 2,25 kg, 3,75 kg, 7,50 kg, 15,00 kg, 30,00 kg und 37,50 kg Inhalt
Druckgasbündel mit 225 kg und 450 kg Inhalt.
5.700 L Standtank (Klinikpackung).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anschluss und Entnahme

Distickstoffmonoxid steht bei Anlieferung in Druckbehältnissen und -bündeln unter Druck. Die Behältnisse enthalten sowohl gasförmiges als auch flüssiges Produkt.

Verwendete Armaturen und nachgeschaltete Einrichtungen müssen für den vorgesehenen Verwendungszweck zugelassen sein und sind ordnungsgemäß anzuschließen. Alle Armaturen, nachgeschaltete Leitungen und Geräte müssen öl- und fettfrei sein!

Der in der Überwurfmutter der Anschlussarmatur befindliche Dichtring ist bei jedem Wechsel des Behältnisses zu überprüfen und bei Beschädigung auszutauschen.

Die Entnahme darf nur aus senkrecht stehenden Druckbehältnissen erfolgen. Ansonsten besteht die Gefahr, dass es zum Austritt von flüssigem Distickstoffmonoxid kommt.

Kontakt von flüssigem Distickstoffmonoxid mit Haut oder Augen führt zu Erfrierungen bzw. schweren Augenschäden.

Das Eindringen von flüssigem Distickstoffmonoxid in nachgeschaltete Einrichtungen kann zu schweren Störungen führen.

Druckbehältnis und -bündel nur mit angeschlossenem Druckminderer öffnen.

Vor dem Anschluss eines Druckminderers ist der Anschlussstutzen des Druckbehältnisses auf Sauberkeit zu prüfen; evtl. verschmutzte Anschlüsse sind mit einem sauberen Tuch zu reinigen.

Druckbehältnisse für Distickstoffmonoxid dürfen zur Reinigung nicht mit toxischen, schlafinduzierenden, zur Narkose führenden oder den Respirationstrakt bei der Anwendung reizenden Substanzen behandelt werden.

Vor dem Öffnen des Druckbehältnisventils sind die angeschlossenen Armaturen (z. B. Druckminderer, Flowmeter) auf ihren geschlossenen Zustand zu prüfen. Der Druckminderer muss entlastet sein.

Das Ventil des Druckbehältnisses ist langsam zu öffnen (Links-drehung), ansonsten besteht Unfallgefahr.

Zur Entnahme des Distickstoffmonoxids ist das Handrad des Druckregelventils am Druckminderer langsam zu öffnen (Rechts-drehung).

Das Behältnis wird leer, wenn der Druck bei Raumtemperatur auf < 30 bar abfällt; dann befindet sich darin nur noch eine kleine Restmenge.

Bei der Gasentnahme soll die Umgebungstemperatur über 0°C liegen.

Nur bis zu einem Restdruck von 3 bar entleeren, um eine Kontamination zu vermeiden und die sichere Funktion auch nach Wiederauffüllung zu gewährleisten. Die Einhaltung des Restdrucks ist sicherzustellen.

Die höchstzulässige Füllmasse ist auf der Flaschenschulter eingepreßt.

Nur die vom genannten Hersteller original gefüllten Druckbehältnisse enthalten das Arzneimittel NIONTIX®. Nur diese Originalabfüllung darf für medizinische Zwecke verwendet werden.

Eine missbräuchliche Verwendung der Druckbehältnisse, die Befüllung durch den Verbraucher oder durch Dritte sowie das Umfüllen in andere Behältnisse sind nicht statthaft.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Linde GmbH
Seitnerstraße 70
82049 Pullach
Deutschland
E-Mail medgas@linde.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

1807.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
28.12.1981

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13.02.2003

10. STAND DER INFORMATION

11.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt