

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIVOPAN® 50 % / 50 % Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Distickstoffmonoxid (N₂O, medizinisches Lachgas) 50 % v/v und Sauerstoff (O₂, medizinischer Sauerstoff) 50 % v/v bei einem Fülldruck von 170 bar (15 °C).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

Farbloses, geruchloses Gas

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LIVOPAN® ist angezeigt für die Behandlung von kurzzeitigen Schmerzzuständen von leichter bis mittlerer Intensität wenn ein schnelles An- und Abfluten der analgetischen Wirkung gewünscht wird.

Es kann bei Patienten jeden Alters angewendet werden, außer bei Kindern unter einem Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

LIVOPAN® sollte nur von fachkundigem Personal mit Zugang zu entsprechender Notfallsausrüstung für eine Reanimation verabreicht werden.

Wenn mit Distickstoffmonoxid gearbeitet wird, müssen besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Distickstoffmonoxid sollte gemäß nationaler Richtlinien angewendet werden.

Dosierung

Die Verabreichung von LIVOPAN® sollte erst kurz vor dem Zeitpunkt begonnen werden, zu dem die gewünschte analgetische Wirkung benötigt wird. Die analgetische Wirkung setzt bereits nach 4–5 Atemzügen ein und erreicht ihr Maximum innerhalb von 2–3 Minuten. LIVOPAN® sollte während der gesamten Dauer einer schmerzhaften Behandlung zugeführt werden oder aber so lange wie die analgetische Wirkung benötigt wird. Nach Beendigung der Zufuhr/Inhalation klingt die Wirkung schnell innerhalb weniger Minuten ab.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine abweichenden Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche.

Art der Anwendung

LIVOPAN® ist zur Inhalation bestimmt und wird bei spontan atmenden Patienten mittels Gesichtsmaske verabreicht.

Die Zufuhr von LIVOPAN® wird durch die Atmung des Patienten gesteuert. Wenn die Maske fest auf Mund und Nase gehalten und durch die Maske geatmet wird, öffnet sich ein bedarfsgesteuertes Ventil und LIVOPAN® strömt aus dem Behältnis in die Atemwege des Patienten. Die Aufnahme erfolgt über die Lunge.

In der Zahnheilkunde wird die Anwendung einer Doppelmaske empfohlen, alternativ kann eine Nasenmaske oder eine Nasobuccal-Maske mit entsprechender Absaugung/Belüftung verwendet werden.

Die Verabreichung über einen Endotrachealtubus wird nicht empfohlen. Wenn LIVOPAN® bei Patienten dennoch über einen Endotrachealtubus verabreicht werden soll, sollte dies nur durch medizinisches Fachpersonal erfolgen, das in der Gabe von Anästhetika geschult ist.

Je nach individueller Reaktion eines Patienten auf die Schmerzbehandlung kann die Gabe zusätzlicher Analgetika nötig sein.

LIVOPAN® sollte nur von Fachpersonal angewendet werden, das mit seiner Anwendung vertraut ist.

LIVOPAN® sollte auch nur unter Aufsicht und nach den Anweisungen von Fachpersonal angewendet werden, das mit der Ausrüstung und seinen Wirkungen vertraut ist. LIVOPAN® sollte nur angewendet werden, wenn die Möglichkeit einer zusätzlichen Sauerstoffgabe gegeben ist und eine Notfallausrüstung zur Reanimation griffbereit ist.

Idealerweise wird die Maske, durch die LIVOPAN® eingeatmet wird, von dem Patienten selbst gehalten. Der Patient sollte angewiesen werden, die Maske selbst auf das Gesicht zu drücken und normal weiter zu atmen. Dies ist eine zusätzliche Sicherheitsmaßnahme, um das Risiko von Überdosierungen zu vermeiden. Wenn der Patient aus irgendeinem Grund mehr LIVOPAN® als notwendig erhält und das Bewusstsein verliert, lässt er die Maske fallen und die Zufuhr wird unterbrochen. Durch Einatmen von Umgebungsluft klingt die Wirkung von LIVOPAN® schnell ab und der Patient erlangt das Bewusstsein wieder.

LIVOPAN® sollte vorzugsweise bei Patienten angewendet werden, die Anweisungen zum Umgang mit Maske und Zubehör verstehen und befolgen können.

Bei Patienten, die nicht in der Lage sind, die Anweisungen zu verstehen und zu befolgen, kann LIVOPAN® unter der Aufsicht von kompetentem medizinischem Fachpersonal angewendet werden, das beim Halten der Maske behilflich ist und die Anwendung aktiv überwacht. In solchen Fällen kann LIVOPAN® mittels eines konstanten Gasflusses verabreicht werden. Aufgrund des höheren Risikos einer stärkeren Sedierung und Bewusstseinsminderung sollte diese Art der Anwendung jedoch nur unter kontrollierten Bedingungen erfolgen. Die kontinuierliche Gaszufuhr sollte nur in Gegenwart von geschultem Fachpersonal erfolgen, das über eine Ausrüstung verfügt, mit der sich die Folgen einer ausgeprägteren Sedierung/Bewusstseinsminderung beherrschen lassen. Bei einer kontinuierlichen Gaszufuhr sollte man sich stets des potentiellen Risikos einer möglichen Hemmung der Atemschutzreflexe bewusst sein und Vorkehrungen treffen, gegebenenfalls die Atemwege zu sichern und eine Beatmung durchzuführen.

Nach der Anwendung sollte der Patient für etwa 5 Minuten in einer ruhigen Umgebung überwacht werden, bis er sich erholt hat

oder aber so lange, bis die Reaktionsfähigkeit/das Bewusstsein des Patienten vollständig wiederhergestellt ist.

LIVOPAN® kann bis zu 6 Stunden verabreicht werden, ohne dass ein hämatologisches Monitoring bei Patienten ohne Risikofaktoren notwendig wird (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern, die nicht in der Lage sind, die Anweisungen zu verstehen und zu befolgen, kann LIVOPAN® unter der Aufsicht von kompetentem medizinischem Fachpersonal angewendet werden, das beim Halten der Maske behilflich ist und die Anwendung aktiv überwacht. In solchen Fällen kann LIVOPAN® mittels eines konstanten Gasflusses verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bei der Inhalation von LIVOPAN® können sich Gasblasen (Gasemboli) und gasgefüllte Hohlräume aufgrund der erhöhten Diffusionsneigung von Distickstoffmonoxid vergrößern.

Daher ist LIVOPAN® bei folgenden Bedingungen kontraindiziert:

- Patienten mit Anzeichen oder Symptomen von Pneumothorax, Pneumoperikard, schwerem Emphysem, Gasembolie oder 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; LIVOPAN® darf erst angewendet werden, wenn das betreffende Gas vollständig resorbiert worden ist, da anderenfalls Volumen und Druck des Gases zunehmen, was in der Folge zu Erblindung führen kann.
- bei Patienten mit schwerer Dilatation des Gastrointestinaltrakts.

LIVOPAN® ist ebenfalls kontraindiziert:

- bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder kardialer Dysfunktion (z. B. nach Herzoperationen), um das Risiko einer weiteren Verschlechterung der Herzfunktion zu vermeiden.
- bei Patienten mit anhaltenden Anzeichen von Verwirrtheit, veränderter Wahrnehmung oder mit anderen Anzeichen, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hinweisen könnten, da Distickstoffmonoxid den intrakraniellen Druck weiter erhöhen kann.
- bei Patienten mit vermindertem Bewusstsein oder eingeschränkter Fähigkeit zur Kooperation und Befolgung von Anweisungen, da eine weitere Sedierung durch Distickstoffmonoxid die natürlichen Schutzreflexe beeinträchtigen kann.
- bei Patienten mit einem Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangel oder einer genetischen Störung dieses Enzymsystems.
- bei Patienten mit Gesichtsverletzungen, wenn die Anwendung einer Gesichtsmaske nur unter Schwierigkeiten möglich oder mit Risiken verbunden ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei konstanter Zufuhr des Gasgemisches sollte das Risiko in Betracht gezogen werden, dass es zu einer ausgeprägten Sedierung, zu Bewusstlosigkeit und zur Beeinträchtigung der Schutzreflexe wie z. B. Erbrechen und Aspiration kommen kann.

Distickstoffmonoxid kann in luftgefüllte Hohlräume diffundieren. LIVOPAN® kann somit den Druck im Mittelohr sowie den Druck in anderen gasgefüllten Bereichen erhöhen.

Bei Patienten, die andere zentralwirksame Arzneimittel einnehmen, z. B. Morphinderivate und/oder Benzodiazepine, kann die gleichzeitige Verabreichung von LIVOPAN® zu verstärkter Sedierung führen und folglich Auswirkungen auf Atmung, Kreislauf und Schutzreflexe haben. Wenn LIVOPAN® bei diesen Patienten angewendet werden soll, darf dies nur unter Aufsicht von entsprechend geschultem Personal erfolgen (siehe 4.5).

Bei Patienten mit eingeschränkter Chemozeptorsensitivität/-funktion (z. B. bei Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung – COPD) sollte LIVOPAN® aufgrund des relativ hohen Sauerstoffgehalts (50 %) mit Vorsicht angewendet werden. Das Einatmen von hohen Sauerstoffkonzentrationen kann bei solchen Patienten zu Atemdepression und Anstieg des PaCO₂ führen.

Nach der Beendigung der LIVOPAN®-Zufuhr diffundiert Distickstoffmonoxid schnell aus dem Blut in die Alveolen. Dadurch kann eine verdünnungsbedingte Abnahme der alveolären Sauerstoffkonzentration (Diffusionshypoxie) auftreten. Dies kann durch ergänzende Sauerstoffgabe verhindert werden.

Nach Beendigung der LIVOPAN®-Zufuhr sollte der Patient sich unter entsprechender Aufsicht erholen bis die aus der LIVOPAN®-Verabreichung resultierenden potentiellen Risiken abgeklungen sind und der Patient ausreichend regeneriert ist. Die Regenerierung des Patienten sollte durch medizinisches Fachpersonal beurteilt werden.

Die Auswirkung von Distickstoffmonoxid auf die DNA-Synthese ist wahrscheinlich ein Grund für die Beeinflussung der Blutbildung und die Schäden beim Fetus, die in Tierstudien beobachtet wurden.

Arbeitsplatzexposition, Kontamination der Umgebungsluft

Es gibt Berichte über Fertilitätsstörungen bei medizinischem Personal und Pflegepersonal nach wiederholter Exposition von Distickstoffmonoxid in ungenügend gelüfteten Räumen. Bei diesen Fällen kann derzeit die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit der Exposition gegenüber Distickstoffmonoxid weder bestätigt noch ausgeschlossen werden.

Es ist wichtig, dass die Konzentration von Distickstoffmonoxid in der Umgebungsluft so niedrig wie möglich und unterhalb des jeweils gesetzlich vorgeschriebenen Grenzwerts gehalten wird.

Räume, in denen LIVOPAN® angewendet wird, sind angemessen zu lüften und/oder mit Absauganlagen auszustatten, damit die Distickstoffmonoxid-Konzentration in der Umgebungsluft unterhalb der gesetzlich

vorgeschriebenen Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) bleibt, sowohl des mittleren Grenzwerts während eines Arbeitstages als auch des mittleren Grenzwerts während kurzzeitiger Exposition. Die nationalen Grenzwerte müssen immer eingehalten werden.

Die Möglichkeit der missbräuchlichen Anwendung (Abusus) sollte beachtet werden. Wiederholte Verabreichung oder Exposition mit Distickstoffmonoxid kann zur Abhängigkeit führen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Neigung zum Drogenmissbrauch oder medizinischem Fachpersonal, das am Arbeitsplatz Distickstoffmonoxid ausgesetzt ist.

Distickstoffmonoxid bewirkt eine Inaktivierung von Vitamin B₁₂, einem Ko-Faktor der Methioninsynthese. In der Folge ist der Folat-Metabolismus gestört und die DNA-Synthese durch eine längere Verabreichung von Distickstoffmonoxid beeinträchtigt. Längere oder häufige Anwendung von Distickstoffmonoxid kann zu megaloblastären Knochenmarksveränderungen, Myeloneuropathie und subakuter kombinierter Rückenmarksdegeneration führen. Distickstoffmonoxid sollte nicht ohne engmaschige klinische Beobachtung und hämatologische Überwachung angewendet werden. In solchen Fällen sollte der fachkundige Rat eines Hämatologen eingeholt werden.

Die hämatologische Beurteilung sollte eine Prüfung auf megaloblastäre Veränderungen der roten Blutkörperchen und Hypersegmentierung der Neutrophilen umfassen. Neurologische Toxizität kann ohne Anämie oder Makrozytose und bei normalen Vitamin-B₁₂-Konzentrationen auftreten. Bei Patienten mit nicht diagnostiziertem subklinischem Vitamin-B₁₂-Mangel trat eine neurologische Toxizität nach einmaliger Exposition gegenüber Distickstoffmonoxid während der Anästhesie auf.

Distickstoffmonoxid kann den Vitamin B₁₂- und den Folsäurestoffwechsel beeinträchtigen. Folglich sollte LIVOPAN® bei Risikopatienten mit Vorsicht eingesetzt werden, z. B. bei 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 immunsupprimierten Patienten. Falls erforderlich sollte die Substitution von Vitamin B₁₂/Folsäure in Betracht gezogen werden.

Das Gasgemisch ist nur in Bereichen/Räumen zu lagern und anzuwenden, deren Temperatur –5 °C übersteigt. Bei niedrigeren Temperaturen kann eine Trennung des Gasgemisches eintreten, wodurch ein hypoxisches Gasgemisch zur Anwendung kommen könnte.

Kinder und Jugendliche

LIVOPAN® kann bei Kindern angewendet werden, die in der Lage sind, den Anweisungen zur Handhabung der Ausrüstung zu folgen. Bei der Behandlung kleinerer Kinder, die nicht in der Lage sind, den Anweisungen zu folgen, wird üblicherweise ein konstanter Gasfluss benötigt.

Eine derartige Anwendung sollte nur von Fachpersonal durchgeführt werden, das im Umgang mit dem Gas geschult ist und über

eine Ausrüstung zur Sicherung der Atemwege und Beatmung verfügt (siehe Abschnitt 4.2).

Eine kontinuierliche Verabreichung über einen Zeitraum von mehr als 6 Stunden sollte mit Vorsicht erfolgen, wegen des möglichen Risikos einer klinischen Manifestation der inhibitorischen Effekte auf die Methioninsynthese.

Eine längere kontinuierliche Verabreichung oder wiederholte Anwendung sollte hämatologisch überwacht werden, um das Risiko möglicher Nebenwirkungen zu minimieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination mit anderen Arzneimitteln

Der Distickstoffmonoxid-Anteil von LIVOPAN® interagiert in additiver Weise mit Inhalationsanästhetika und/oder anderen Wirkstoffen, die auf das zentrale Nervensystem wirken (z. B. Opiate, Benzodiazepine und andere Psychomimetika). Wenn gleichzeitig zentral wirksame Stoffe angewendet werden, sollte das Risiko einer ausgeprägten Sedierung und Unterdrückung der Schutzreflexe berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4). LIVOPAN® verstärkt die inhibierende Wirkung von Methotrexat auf die Methioninsynthese und den Folsäurestoffwechsel.

Die pulmonale Toxizität von Wirkstoffen wie Bleomycin, Amiodaron und Furofuran oder ähnlichen Antibiotika kann durch die Inhalation von erhöhten Sauerstoffkonzentrationen verstärkt werden.

Andere Wechselwirkungen:

Der Distickstoffmonoxid-Anteil von LIVOPAN® inaktiviert Vitamin B₁₂ (einen Kofaktor bei der Methioninsynthese), was den Folsäuremetabolismus stört. Daher wird die DNA-Synthese nach längerer Distickstoffmonoxid-Verabreichung beeinträchtigt. Diese Störungen können zu megaloblastischen Knochenmarksveränderungen und möglicherweise zu Polyneuropathie und/oder subakuter begleitender Degeneration des Rückenmarks führen (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollte die Verabreichung von LIVOPAN® zeitlich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Untersuchungen an einer großen Anzahl von schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon einer einmaligen Verabreichung von Distickstoffmonoxid ausgesetzt waren (mehr als 1000 Expositionen), ergaben keine Hinweise auf Missbildungen. Darüber hinaus konnte weder eine fötale noch neonatale Toxizität speziell mit einer Distickstoffmonoxid-Exposition während der Schwangerschaft in Verbindung gebracht. Daher kann Distickstoffmonoxid während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist. In seltenen Fällen kann Distickstoffmonoxid Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Wenn Distickstoffmonoxid nahe der Entbindung angewendet wird, sollten Neugeborene auf Atemdepression sowie auf mögliche weitere Anzeichen einer Sedierung untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Kein Risiko einer nachteiligen Auswirkung auf den Fötus wurde bei Frauen beobachtet, die am Arbeitsplatz einer chronischen Inhalation von Distickstoffmonoxid während ihrer Schwangerschaft ausgesetzt waren, wenn ein geeignetes Absaug- oder Belüftungssystem vorhanden war. (siehe Abschnitt 4.4 Arbeitsplatzexposition, Kontamination der Umgebungsluft).

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Distickstoffmonoxid in die Muttermilch beim Menschen vor. Ausgehend von einer raschen Eliminierung aus dem Blutkreislauf durch Gasaustausch über die Lunge und einer schlechten Löslichkeit in Blut und Gewebe ist eine signifikante orale Aufnahme über die Milch durch den Säugling unwahrscheinlich. Eine Unterbrechung des Stillens ist nach kurzzeitiger Anwendung nicht erforderlich. Daher kann Distickstoffmonoxid während der Stillzeit angewendet werden aber nicht direkt während des Stillens.

Fertilität

Potentielle Wirkungen klinischer Dosen von LIVOPAN® auf die Fertilität sind unbekannt. Es liegen keine Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.3). Ein potentiell Risiko im Zusammenhang mit dauerhafter Exposition am Arbeitsplatz kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Der Distickstoffmonoxid-Anteil in LIVOPAN® hat Auswirkungen auf die kognitiven und die psychomotorischen Funktionen. Nach kurzer Inhalation als Einzelwirkstoff wird Distickstoffmonoxid schnell aus dem Körper eliminiert und psychomotorische

Nebenwirkungen sind selten bis zu 20 Minuten nach Beendigung der Verabreichung zu beobachten, wohingegen der Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten mehrere Stunden andauern kann.

Wenn LIVOPAN® als alleiniges Analgetikum/Sedativum eingesetzt wird, sollte das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von komplexen Maschinen nach dem Ende der Verabreichung von LIVOPAN® für mindestens 30 Minuten vermieden werden und bis der Patient seinen ursprünglichen mentalen Zustand wieder erreicht hat, was vom behandelnden medizinischen Fachpersonal beurteilt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen stammen aus öffentlich zugänglicher wissenschaftlicher Literatur und der Arzneimittelüberwachung im Markt nach der Zulassung.

Megaloblastäre Anämie und Leukopenie wurden nach längerer oder wiederholter LIVOPAN®-Exposition beobachtet. Neurologische Effekte wie Polyneuropathie und Myelopathie wurden nach außergewöhnlich hoher und häufiger Exposition berichtet. Bei Verdacht auf oder nachgewiesenem Vitamin B₁₂-Mangel oder bei Symptomen, die auf eine Beeinträchtigung der Methioninsynthetase hinweisen, sollte eine Vitamin B-Substitutionstherapie durchgeführt werden, um das Risiko von unerwünschten Wirkungen/Symptomen zu minimieren, die mit einer Methioninsynthetase-Hemmung einhergehen, z. B. Leukopenie, megaloblastäre Anämie, Myelopathie und Polyneuropathie.

Bei Patienten mit Anzeichen von Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangel sollten andere analgetische Therapien in Betracht gezogen werden.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen (siehe Tabelle)

Kinder und Jugendliche

Es sind keine weiteren Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen bekannt als bei Erwachsenen.

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

Da die Mitarbeit des Patienten für die Verabreichung der Gasmischung erforderlich ist, ist die Gefahr einer Überdosierung sehr gering.

Wenn der Patient während der Anwendung von LIVOPAN® 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 LIVOPAN® erst wieder erhalten, wenn er das Bewusstsein vollständig wieder erlangt hat.

Wenn der Patient unter der Verabreichung von LIVOPAN® zyanotisch wird, muss die Behandlung sofort unterbrochen werden, reiner Sauerstoff sollte gegeben und der Patient gegebenenfalls beatmet werden.

Systemorganklasse	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 Blutes und des Lymphsystems	–	–	–	–	–	Megaloblastäre Anämie, Leukopenie
Psychiatrische Erkrankungen	–	Euphorie	–	–	–	Psychosen, Verwirrtheit, Angst, Abhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	–	Schwindel, Benommenheit	Starke Müdigkeit	–	Paraparese	Kopfschmerzen, Myeloneuropathie, Neuropathie, subakute kombinierte Rückenmarksdegeneration, generalisierte Krampfanfälle
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	–	–	Druckgefühl im Mittelohr	–	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	–	Übelkeit, Erbrechen	Blähungen, vermehrtes Gasvolumen im Darm	–	–	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	–	–	–	–	Atemdepression

Reversible neurologische Toxizität und megaloblastäre Knochenmarksveränderung sind nach außergewöhnlich langer Inhalation ebenfalls beobachtet worden.

Eine Überdosierung von Distickstoffmonoxid und/oder von einem hypoxischen Gasgemisch kann auftreten, wenn das Arzneimittel einer Kälteeinwirkung unter -5°C ausgesetzt ist. Dies kann zur Trennung des Gasgemisches führen und die Abgabe einer außergewöhnlich hohen Konzentration an Distickstoffmonoxid mit dem Risiko der Verabreichung einer hypoxischen Gas Mischung zur Folge haben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Allgemeinanästhetika, ATC-Code: N01AX63

In Konzentrationen von 50 % hat Distickstoffmonoxid eine analgetische Wirkung und erhöht die Schmerzschwelle für verschiedene Schmerzstimuli. Die Intensität der analgetischen Wirkung hängt hauptsächlich vom psychischen Zustand des Patienten ab. Bei der vorliegenden Konzentration (50 %) hat Distickstoffmonoxid begrenzte anästhetische Wirkungen. Distickstoffmonoxid hat bei diesen Konzentrationen eine sedierende und beruhigende Wirkung, der Patient bleibt jedoch bei Bewusstsein, er ist leicht ansprechbar, empfindet aber eine gewisse Distanziertheit gegenüber der Umgebung.

Die Konzentration von 50 % Sauerstoff (mehr als doppelt so hoch wie in der Umgebungsluft) gewährleistet eine gute Sauerstoffversorgung und eine optimale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sowohl die Aufnahme als auch die Elimination von Distickstoffmonoxid erfolgt ausschließlich über die Lunge. Aufgrund der niedrigen Löslichkeit von Distickstoffmonoxid im Blut und anderen Geweben wird die Sättigung des Blutes und des Zielorgans (ZNS) schnell erreicht. Diese physikalisch-chemischen Eigenschaften erklären den schnellen Eintritt der Analgesie und das schnelle Abklingen der Wirkung von Distickstoffmonoxid nach Beendigung der Zufuhr. Das Gas wird ausschließlich über die Atmung eliminiert, Distickstoffmonoxid wird im menschlichen Körper nicht metabolisiert.

Die schnelle Diffusion von Distickstoffmonoxid aus gasgefüllten Räumen und Blut erklärt einige der Gegenanzeigen und besonderen Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Anwendung von Distickstoffmonoxid/LIVOPAN® zu berücksichtigen sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Distickstoffmonoxid:
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ausgedehnte Dauereexposition von 15 % bis 50 % Distickstoffmonoxid rief bei Flughunden, Schweinen und Affen Neuropathien hervor.

Bei Ratten wurden nach chronischer Exposition von höheren Konzentrationen als 500 ppm Distickstoffmonoxid teratogene Effekte beobachtet.

Trächtige Ratten, die an den Gestationstagen 6–12 täglich für 24 Stunden 50 % bis 75 % Distickstoffmonoxid ausgesetzt waren, zeigten eine höhere Rate an Fehlgeburten und Missbildungen von Rippen und Wirbeln. Studien an Nagern zeigten nachteilige Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane. Die chronische Exposition gegenüber Spuren von Distickstoffmonoxid ($\leq 1\%$) beeinträchtigte die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten (geringer dosisabhängiger Trend zu geringem Anstieg der Resorptionen und Abnahme der Lebendgeburten).

Bei Kaninchen und Mäusen wurde keine Wirkung beschrieben. Die oben beschriebenen unerwünschten Wirkungen wurden bei hohen kontinuierlichen Dosierungen beobachtet, die nicht repräsentativ für die kurzzeitige klinische Anwendung von Distickstoffmonoxid beim Menschen sind.

Sauerstoff:
Präklinische Daten zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen. In präklinischen Studien wurden Auswirkungen nur bei Konzentrationen von weit höher als 50 % Sauerstoff beobachtet.

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

Arzneimittelbezogene Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht unter -5°C lagern.

Falls nicht ausgeschlossen werden kann, dass LIVOPAN® zu kalt gelagert wurde, sollte das Druckbehältnis vor Gebrauch für mindestens 48 Stunden in horizontaler Lage bei Temperaturen über $+10^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, die sich aus den Besonderheiten von Druckbehältnissen und druckverdichteten Gasen ergeben

Feueregefahr bei Berührung mit brennbaren Stoffen.

Die Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen.

Von brennbaren Stoffen fernhalten.

Nur in gut gelüfteten Räumen anwenden.

Nicht rauchen. Vor starker Hitze schützen. Bei Brandgefahr an einen sicheren Ort bringen.

Das Druckbehältnis ist sauber, trocken, öl- und fettfrei zu halten.

Das Druckbehältnis an einem abgeschlossenen, für medizinische Gase bestimmten Ort aufbewahren.

Gegen Umfallen und vor äußeren Beschädigungen sichern.

Lagerung und Transport dürfen nur bei geschlossenem Ventil erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Schulter des Druckbehältnisses ist in weißer und blauer Farbe gekennzeichnet (Sauerstoff/Distickstoffmonoxid). Der Flaschenkörper des Druckbehältnisses ist weiß (Gas zur medizinischen Anwendung).

Druckbehältnis aus Aluminium, Fülldruck von 170 bar:

2 Liter Druckbehältnis aus Aluminium mit Absperrventil, integriertem Druckminderer und einem Fülldruck von 170 bar.

5 Liter Druckbehältnis aus Aluminium mit Absperrventil, integriertem Druckminderer und einem Fülldruck von 170 bar.

10 Liter Druckbehältnis aus Aluminium mit Absperrventil, integriertem Druckminderer, Durchflussregler und einem Fülldruck von 170 bar.

Aus Druckbehältnissen, die bei einem Fülldruck von 170 bar gefüllt wurden, können bei Atmosphärendruck und 15°C ungefähr folgende Mengen an Gas entnommen werden (siehe nachfolgende Tabelle):

Größe des Druckbehältnisses in Litern	2 (170 bar)	5 (170 bar)	10 (170 bar)
Liter Gas	560	1400	2800

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemein

Gase zur medizinischen Anwendung dürfen nur für medizinische Zwecke verwendet werden.

Verschiedene Gasarten sind voneinander zu trennen. Volle und leere Druckbehältnisse sind getrennt voneinander zu lagern.

Niemals Öl oder Fett verwenden, auch wenn das Druckbehältnisventil schwergängig ist, oder der Druckminderer sich schlecht anschließen lässt. Ventile und weitere Armaturen nur mit sauberen, fettfreien Händen bedienen (Handcreme etc.). Bei Feuer oder bei Nichtgebrauch ist die Apparatur auszuschalten. Bei Brandgefahr an einen sicheren Ort bringen.

Es dürfen nur Standardarmaturen verwendet werden, die für das Gasgemisch aus 50 % $\text{N}_2\text{O}/50\% \text{O}_2$ bestimmt sind.

Die Versiegelung der Druckbehältnisse ist vor Anbruch zu überprüfen.

Vorbereitung zur Inbetriebnahme

Vor Gebrauch ist die Versiegelung von dem Ventil zu entfernen und die Schutzkappe abzunehmen.

Es ist zu überprüfen, dass die Schnellkupplung sauber und die Verbindungen in gutem Zustand sind.

Das Druckbehältnisventil langsam öffnen – mindestens eine halbe Umdrehung.

Falls Undichtigkeiten auftreten, ist das Ventil zu schließen. Wenn danach die Undichtigkeit weiter besteht, soll das Druckbehältnis im Freien entleert werden. Beschädigte Druckbehältnisse sind zu kennzeichnen, in einen Bereich für zu reklamierende Druckbehältnisse zu verbringen und an den Lieferanten zurückzugeben.

Druckbehältnisse mit einem LIV®-Ventil sind mit einem Ventil mit integriertem Druckminderer ausgestattet. Folglich ist ein separater Druckminderer nicht erforderlich. Das LIV®-Ventil hat eine Schnellkupplung zum Anschluss von bedarfsgesteuerten Masken aber auch einen separaten Auslass für konstanten Gasfluss, an dem der Fluss zwischen 0 und 15 l/min eingestellt werden kann.

Gebrauch der Druckbehältnisse

Größere Druckbehältnisse sind mittels eines geeigneten Flaschenwagens zu transportieren. Es ist insbesondere darauf zu achten, dass Anschlüsse nicht unabsichtlich gelöst werden.

Rauchen und offene Flammen sind streng verboten in Räumen, in denen LIVOPAN® angewendet wird.

Während des Gebrauchs ist das Druckbehältnis in geeigneter Weise zu befestigen. Das Druckbehältnis sollte ausgetauscht werden, wenn der Innendruck so weit abgefallen ist, dass die Ventilanzeige im gelben Bereich steht.

Wenn sich nur noch eine geringe Restmenge an Gas in dem Druckbehältnis befindet, ist das Ventil zu schließen. Es muss immer ein geringer Restdruck im Behältnis verbleiben, um eine Kontamination des Innenraums zu verhindern. Nach Gebrauch ist das Ventil handfest zu schließen und der Druckminderer oder die angeschlossene Leitung zu entlasten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Linde Sverige AB
Rättarvägen 3
16968 Solna
Schweden

Örtlicher Vertreter:
Linde GmbH
Seitnerstraße 70
D-82049 Pullach
Tel: +49 89 31001 0
E-Mail medgas@linde.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

72546.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
05. August 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
08. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

12.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt