

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kufmedila
Gas zur medizinischen Anwendung, verflüssigt

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Liter Gas enthält bei einem Druck von 1,013 bar und 15°C als arzneilich wirksamen Bestandteil 1,85g Distickstoffmonoxid

Sonstige Bestandteile sind nicht vorhanden.

3. DARREICHUNGSFORM

Gas zur medizinischen Anwendung, verflüssigt

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Im Gemisch mit Sauerstoff:

- Zur Analgesie unter stationären Bedingungen in der klinischen Geburtshilfe.
- Zur Anästhesie-Einleitung und im Rahmen einer Kombinationsnarkose (Barbiturate, Analgetika, Muskelrelaxantien oder Anästhetika).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kufmedila ist zur Inhalation oder zur künstlichen Zufuhr in die Lunge bestimmt. Die Applikation während einer Inhalationsanästhesie wird über eine Gesichtsmaske oder nach Intubation vorgenommen. Es darf grundsätzlich erst nach Verdampfung (Überführung in den Gaszustand) und mit Hilfe von geeigneten Inhalationsgeräten bzw. Narkoseapparaten verabreicht werden. In der Allgemeinanästhesie werden als Dosierung von Kufmedila inspiratorische Konzentrationen von 50-70% und in der Geburtshilfe Konzentrationen von 20-50% empfohlen.

Bei Anwendung von Kufmedila darf die inspiratorische Sauerstoffkonzentration 30% nicht unterschreiten.

Bei Patienten mit gestörter alveolärer Sauerstoffaufnahme (z.B. Emphysem, Lungenödem) muss der inspiratorische Sauerstoffanteil erhöht werden oder es muss zeitweilig mit reinem Sauerstoff beatmet werden, um eine Hypoxie oder eine Anoxie zu vermeiden.

Bei Patienten mit luftgefüllten Hohlräumen im Körper (z.B. Ileus, Pneumothorax) kann es aufgrund des hohen Partialdrucks von Distickstoffmonoxid zu Volumenzunahmen oder Druckerhöhungen kommen.

Patienten mit bekanntem pulmonalem Hochdruck, erhöhtem Hirndruck oder kompensierter Herzinsuffizienz bedürfen einer sorgfältigen ärztlichen Überwachung.

Die Anwendungszeit richtet sich nach der Dauer der Narkose und sollte in der Regel 6 Stunden nicht überschreiten.

Dosierungen bei Kindern unterscheiden sich nicht von den Erwachsenen-Dosierungen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Distickstoffmonoxid
- Vitamin B12-Mangel
- Erhöhter Hirndruck

Da Distickstoffmonoxid rasch in lufthaltige Hohlräume diffundiert, kommt es zu einer Volumenzunahme des Hohlraumes und/oder zu einer Erhöhung seines Innendrucks. Daher soll Kufmedila bei Patienten mit Pneumothorax, Ileus, Mediastinalemphysem, Emphysemlasen, Pneumopericard, Luftembolien und Gaseinschlüssen im Glaskörper sowie z.B. bei Mittelohrchirurgie, Pneumoencephalographie, bei Operationen in sitzender Position und nach extrakorporaler Zirkulation nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kufmedila darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- schwerer pulmonaler Funktionsstörung (Hypoxämie)
- schwerer Herzinsuffizienz

Die Anwendung von Kufmedila darf nur erfolgen, wenn respiratorische und kardiozirkulatorische Komplikationen zuverlässig erkannt und sofort adäquat behandelt werden können.

Bei einer Luft- oder Gasembolie muss die **Kufmedila** -Zufuhr sofort unterbrochen 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 Kufmedila -Zufuhr reiner Sauerstoff appliziert werden.

Kufmedila kann in die Blockermanschette eines Endotrachealtubus diffundieren und diese aufblähen. Hierdurch kann es zu einer Atemwegsverlegung oder zu einer Druckschädigung der Trachea kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Cuffdruckes ist daher angezeigt. Vorbeugend kann die Blockermanschette mit Kufmedila statt mit Luft gefüllt werden.

Die gesetzlich vorgeschriebene maximale Arbeitsplatzkonzentration beträgt 100 ppm. Berichte über mögliche Schädigungen durch eine berufsbedingte Exposition beim Anästhesiepersonal sind widersprüchlich. Diskutiert werden Fertilitätsstörungen, eine erhöhte Anzahl von Aborten, Missbildungen, Karzinome, Parenchymschäden an Leber und Nieren sowie ZNS-Störungen.

Es besteht ein Abususpotential.

Die wiederholte Verabreichung von oder Exposition gegenüber Kufmedila kann zur Abhängigkeit führen. Bei Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte von Substanzmissbrauch bzw. bei Angehörigen der Gesundheitsberufe mit berufsbedingter Exposition gegenüber Kufmedila ist Vorsicht geboten.

Kufmedila 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 Kufmedila beeinträchtigt. Die längere oder häufige Anwendung von Kufmedila kann zu megaloblastären Knochenmarkveränderungen, Myeloneuropathie und subakuter kombinierter Rückenmarksdegeneration führen. Kufmedila 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 Kufmedila während der Anästhesie Neurotoxizität aufgetreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Anwendung verschiedener, das Zentralnervensystem dämpfender Arzneimittel, muss mit einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung gerechnet werden.

Die myokardiale Kontraktilität kann bei einer Kombination von Kufmedila mit Opioiden negativ beeinflusst werden.

Naloxon schwächt die analgetische Wirkung von Kufmedila ab.

Kufmedila verstärkt unerwünschte Wirkungen von Methotrexat.

Bei der Kombination von Kufmedila mit anderen Inhalationsanästhetika kommt es zu einer erhöhten Aufnahme der anderen Gase (Second Gas Effect).

Kufmedila erniedrigt die MAC-Werte anderer Inhalationsanästhetika.

Distickstoffmonoxid führt bei sehr hoher Konzentration (größer als 80 %) zu einer Ausschaltung des Bewusstseins. Es beeinflusst nicht die Willkürmotorik, hat aber eine negativ inotrope Wirkung. Es muss immer mit einer Hypoxie gerechnet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Auch wenn bisherige Erfahrungen mit einer therapeutischen Anwendung von Kufmedila in Kombination mit anderen Wirkstoffen bei Schwangeren keine embryotoxische Wirkung und kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Missbildungen gezeigt haben, sollte Kufmedila im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel nicht und im letzten Schwangerschaftsdrittel nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risiko-Abwägung durch einen Arzt angewendet werden.

In Tierversuchen wurden nach Gabe von Kufmedila Knochen- und Organmissbildungen, Wachstumsretardierungen sowie embryo- und fetoletale Effekte beobachtet.

Kufmedila ist plazentagängig und die Narkosetiefe des ungeborenen Kindes entspricht der der Mutter.

Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Kufmedila erhielten, sollte in den ersten Lebensjahren auf neurologische Entwicklungsstörungen geachtet werden.

Bei einem Einsatz von Kufmedila in der Geburtshilfe ist bei Neugeborenen auf hypoxische Zustände zu achten.

Bei Frühgeborenen kann das Auftreten von Hirnblutungen durch Kufmedila zusätzlich erhöht sein. Diese Kinder sind daher besonders sorgfältig zu überwachen.

Es ist nicht bekannt, in welchem Umfang Kufmedila in die Muttermilch übertritt. Daher sollte nach einer Kufmedila Exposition das Stillen erst nach sorgfältiger Nutzen-/ Risiko-Abwägung wieder aufgenommen werden.

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

Nach einer Narkose mit Kufmedila 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.

4.8 Nebenwirkungen

Abhängigkeit, Myeloneuropathie, Neuropathie und subakuter kombinierter Rückenmarksdegeneration (Häufigkeit nicht bekannt).

Generalisierte Krampfanfälle (Häufigkeit nicht bekannt).

Obwohl nur eine geringe Wirkung auf den Kreislauf zu erwarten ist, kann es zur Senkung des Blutdrucks, zur Abnahme des Schlagvolumens und zur Steigerung des pulmonalvaskulären Widerstandes kommen.

Kufmedila kann zu einer Dilatation der Hirngefäße mit nachfolgender Steigerung des intrakraniellen Druckes führen.

Über das Auftreten einer malignen Hyperthermie unter Distickstoffmonoxid ist in Einzelfällen berichtet worden.

Übelkeit und Erbrechen können auftreten.

Euphorien, Träume und Phantasien werden beschrieben, die Verkehrstauglichkeit ist eingeschränkt.

Neben Meldungen über Nausea und Emesis wird außerdem nach sehr langer Anwendung (z.B. Operationen von 6 bis 10 Stunden Dauer) auch von Knochenmarksdepression und von neurologischen Symptomen berichtet.

Aufgrund des hohen Volumenanteils von Distickstoffmonoxid in der Atmungsluft wird das Anästhetikum von lufthaltigen Hohlräumen im Körper aufgenommen (z.B. in Nasennebenhöhlen, im Mittelohr, beim Ileus, Pneumothorax, bei Pneumenzephalographie oder bei Tympanoplastiken), so dass es zu Volumenzunahme oder Druckanstiegen kommen kann.

Bei langer Anwendungsdauer besteht die Gefahr der Knochenmarksdepression bis hin zur Degeneration, neurologischen Symptomen und peripheren Neuropathien.

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, Kreislaufdepression, Agitation oder Somnolenz bis Bewusstlosigkeit auftreten.

Im Falle der Überdosierung ist der Patient mit reinem Sauerstoff kontrolliert zu beatmen, gegebenenfalls sind kreislaufunterstützende Maßnahmen erforderlich.

Ein spezielles Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Medizinische Gase, ATC-Code: N01AX13

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

Über Mechanismen, die in Einzelheiten noch ungeklärt sind, verursacht Distickstoffmonoxid in Abhängigkeit von der Dosierung reversibel eine Beseitigung der Schmerzempfindung und Dämpfung vegetativer Reflexe.

Die Willkürmotorik bleibt unbeeinflusst.

Kufmedila 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kufmedila ist ein stabiles, reaktionsträges, farb- und geruchloses Gas, das schwerer als Luft ist und die folgenden physikochemischen Eigenschaften aufweist.

Physikochemische Eigenschaften:

Molekulargewicht:	44,02 g/mol
Siedepunkt bei 1bar	- 89°C (184,7 K)
Partialdampfdruck bei 20°C	51,7 MPa
Dichte (0°C, 1,013 bar)	1,97 kg m ⁻³
Dichteverhältnis zur Luft (=1)	1,53

Verteilungskoeffizienten

Blut/Gas	0,468
Öl/Gas	1,4
Gehirn/Blut	1,1

Fett/Blut 3,0

Die mittlere minimale aveoläre Konzentration (MAC) beträgt 105 Vol% durch ein Sauerstoff/Distickstoffmonoxid-Gemisch (70 % Distickstoffmonoxid/30 % Sauerstoff) werden die MAC-Werte von Halothan (0,75 auf 0,29 Vol.%) und Enfluran (1,68 auf 0,6 Vol.%) erniedrigt.

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

Kufmedila verteilt sich in Abhängigkeit der regionalen Durchblutung auf alle Körpergewebe. Distickstoffmonoxid erweist sich im Stoffwechsel als stabil.

Über eine Biotransformation existieren keine verlässlichen Untersuchungen.

Die Elimination erfolgt überwiegend unverändert über die Lunge; geringe Mengen werden über Haut und Darm ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität:

Siehe Punkt 4.5 Nebenwirkungen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Bisherige In-vitro-Tests mit Distickstoffmonoxid zur genetischen Toxikologie zeigten positive und negative Befunde. In-vivo-Tierstudien dagegen verliefen negativ. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die In-vitro-Befunde für die In-vivo-Situation keine Bedeutung haben und unter den Bedingungen der sachgemäßen klinischen Anwendung kein relevantes genotoxisches Potential für Distickstoffmonoxid vorliegt.

Eine 78-Wochen-Studie an Mäusen zur Kanzerogenität von Distickstoffmonoxid verlief negativ.

Bei Ratten führte in einer Studie die kombinierte Gabe von Distickstoffmonoxid und Ketamin über 3 Stunden zu einer histologisch nachgewiesenen weit höheren Neurotoxizität als die Gabe der jeweiligen Stoffe allein.

Reproduktionstoxizität:

In einer Fertilitätsstudie an männlichen Ratten zeigten sämtliche Tiere unter Begasung mit 20% Distickstoffmonoxid nach 14 Tagen reversible Spermatogeneschädigungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Es gelten die einschlägigen Sicherheitsbestimmungen zum Umgang mit Distickstoffmonoxid. Bei Lagerung, Verwendung und Betreiben der Druckbehältnisse sind die technischen Regeln sowie die Verordnung zur Betriebs- und Anlagensicherheit zu beachten.

- Im Originalbehältnis aufbewahren.
- Druckgasbehälter fest verschlossen halten.
- Druckgasbehälter vor Sonneneinstrahlung und Wärmeeinwirkung schützen.
- Druckgasbehälter nicht über 50°C lagern.
- Druckgasbehälter gegen Umfallen sichern.

- Druckgasbehälter nicht in Treppenhäusern, Fluren, Durchgängen und Verbrauchsräumen lagern.
- Druckgasbehälter vor Missbrauch schützen.
- Von brennbaren Stoffen fernhalten
- Druckgasbehälter an einem gut durchlüfteten Ort aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Kufmedila ist in geeigneten Druckgasbehältern enthalten. Das Arzneimittel gibt es in folgenden Packungsgrößen

Geometrisches Druckgasbehältervolumen/[l]	Inhalt/[kg]*	Entnehmbares Volumen/ [m ³]** ohne Rest bei 1,013 bar, 15°C
1	0,75	0,4
2	1,5	0,8
3	2,3	1,3
10	7,5	4,1
40	30,0	16,2
50	37,5	20,3
6 mal 50	225,0	121,8
12 mal 50	450,0	243,5

* Die höchstzulässige Füllmasse ist auf der Flaschenschulter eingeprägt.

** 1 m³ = 1000 l

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur für den Verwendungszweck zugelassene Armaturen (geeigneten Druckminderer) verwenden. Alle Leitungen und Armaturen sind öl- und fettfrei zu halten.

Gasentnahme ist nur bei stehendem Druckgasbehälter erlaubt.

Eine missbräuchliche Verwendung sowie eine Füllung durch den Verbraucher oder Dritte sind nicht statthaft.

Nur Originalabfüllungen der Hersteller dürfen für medizinische Zwecke verwendet werden.

Nicht verbrauchte Mengen an Distickstoffmonoxid werden vom Pharmazeutischen Unternehmer zurückgenommen.

Nur bis zu einem Restdruck von 10 bar entleeren, um eine Kontamination zu vermeiden und die sichere Funktion auch nach Wiederbefüllen zu gewährleisten. Die Einhaltung des Restdrucks ist sicherzustellen.

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

Distickstoffmonoxid ist schwerer als Luft, daher kann bei einem unkontrollierten Austritt des Gases durch Verdrängung der Atemluft Erstickungsgefahr eintreten. Distickstoffmonoxid unterstützt intensiv die Verbrennung und kann heftig mit brennbaren Stoffen reagieren. Eine erhöhte Brandgefahr ist zu berücksichtigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kraiss & Friz Gase und Technik GmbH & Co. KG

Neckarstraße 182

70190 Stuttgart

Tel.: +49 (0) 711 – 285340

8. ZULASSUNGSNUMMER

2349.99.99

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig