ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenon pro Anaesthesia 100 % (V/V), Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1,00 Liter Gas enthält unter Standardbedingungen (1,013 bar, 15°C) als arzneilich wirksamen Bestandteil: Xenon 1,00 Liter.

Sonstige Bestandteile: siehe unter Abschnitt 6.1

EIGENSCHAFTEN
Xenon ist ein stabiles, geruchloses, farbloses, nicht brennbares Inhalationsanästhetikum.
Xenon ist ein farbloses, von chemischen Stabilisatoren freies Gas.
Es ist nicht entflammbar und im Gemisch mit Luft nicht explosiv.
Es tritt keine Zersetzung von Xenon auf, wenn es mit Sauerstoff und Wasserdampf über 19 Stunden durch Natronkalk bei 40°C geleitet wird.
Xenon greift keine Metalle an.

3. DARREICHUNGSFORM

Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet
Farbloses und geruchloses Gas.

Xenon ist unterhalb der kritischen Temperatur von 16,6°C ein teilverflüssigtes Gas. Die Anwendung darf nur mit geeigneten Inhalationsgeräten bzw. Narkoseapparaten erfolgen und oberhalb der kritischen Temperatur (Xenon liegt über 16,6°C im gasförmigen Zustand vor). Xenon darf nur unter Zumischung von mindestens 30 % Sauerstoff inhaliert oder künstlich der Lunge zugeführt werden. Die Anwendungszeit richtet sich nach der Dauer der Narkose, sollte aber 4-6 Stunden nicht überschreiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xenon eignet sich zur Aufrechterhaltung einer Narkose in Kombination mit anderen volatilen Anästhetika und/oder Opioiden im Rahmen einer balancierten Anästhesie bei Erwachsenen der ASA – Klassen I-III.

Xenon soll nicht bei Kindern von 0 bis 18 Jahren angewendet werden.

Über den Einsatz von Xenon bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und/oder schwer eingeschränkter kardialer Funktion liegen bisher keine ausreichenden Erkenntnisse vor.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Verabreichung von Xenon pro Anaesthesia 100 % (V/V) darf nur unter der Verantwortung eines Anästhesisten erfolgen. Im Rahmen der Anwendung muss eine adäquate apparative Ausrüstung zur Anästhesie und Beatmung sowie zur Wiederbelebung verfügbar sein. Eine quantitative Bestimmung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration während der Anwendung ist obligat.

Dosierung

Prämedikation

Die Prämedikation sollte entsprechend dem individuellen Bedarf des Patienten ausgewählt werden. Anticholinergika wie Atropin können gegeben werden.

Einleitung

Die Anwendung von Xenon ist nicht zur Narkoseeinleitung vorgesehen. Zur Einleitung der Anästhesie sollte eine intravenöse Anästhesieeinleitung bevorzugt werden.

Erhaltung

Erwachsene

In der Allgemeinanästhesie werden in Abhängigkeit des individuellen Bedarfs des Patienten, des jeweiligen Eingriffs und der Dosierung der supplementierenden Anästhetika Xenon-Konzentrationen zwischen 55 und 65 % Xenon in der Beatmungsluft empfohlen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sauerstoff beträgt die durchschnittliche Erhaltungskonzentration (MAC_{50}) in Abhängigkeit von der chirurgischen Stimulation 55-71 Vol.-% in Sauerstoff.

Der MAC_{50} Wert (Minimale Alveoläre Konzentration, die bei 50% der Patienten eine Abwehrreaktion auf einen Schmerzreiz unterdrückt) liegt bei etwa 60 ± 5% (v/v).

Wird die Narkose durch intravenöse Narkotika und/oder Opioide supplementiert, so kann die erforderliche Erhaltungskonzentration vermindert sein. Dies ist auf die MAC-senkende Wirkung von Opioiden und intravenösen Anästhetika zurückzuführen*

Sollte eine zusätzliche Relaxation erforderlich sein, können auch Muskelrelaxantien gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unterschiede bei Männer und Frauen

Die MAC-Werte (minimale alveoläre Konzentration, die bei 50% der Patienten eine Abwehrreaktion auf einen Schmerzreiz unterdrückt) von Xenon sind bei Frauen und Männern unterschiedlich. So wurde bei Männern ein MAC_{50} von 69.3Vol% und bei Frauen ein MAC_{50} von 51.1 Vol% beschrieben. Die Kombination mit Sevofluran als additives Inhalationsanästhetikum ist möglich. Hier reduziert sich der MAC_{50} auf 60 Vol% unter gleichzeitiger Gabe von 0,75 Vol% Sevofluran.

Ältere Patienten

Die MAC_{50} Werte von Xenon bei älteren Patienten sind zwischen Männern und Frauen unterschiedlich.

Ein MAC_{50} Wert von 69,3% (v/v) ist für Männer beschrieben und ein MAC_{50} Wert von 51,5% (v/v) für Frauen (in 30% Sauerstoff).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Xenon pro Anaesthesia 100 % (V/V) bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren wurde bisher noch nicht belegt.

Es liegen keine Daten vor.

Beendigung der Narkose

Am Ende der Operation wird wird die Xenon-Konzentration auf 0% in 100%igem Sauerstoff reduziert, vorausgesetzt, dass die Wirkung neuromuskulär blockierender Substanzen mit Sicherheit abgeklungen ist.

Nach Absetzen aller Anästhetika sollten die Respirationswege des Patienten einige Male mit 100%igem Sauerstoff ventiliert werden, bis eine vollständige Erholung des Patienten eingetreten ist.

Dosierung bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Es gibt nur wenig Erfahrung bei Patienten mit schweren Leber- und/oder Nierenfunktions-störungen. Daher ist bei diesen Patienten Vorsicht angezeigt. Nach bisherigem Kenntnisstand ist jedoch keine Dosisänderung erforderlich.

Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung von Xenon darf nur unter Beimischung von mindestens 30% Sauerstoff erfolgen.

Zur Inhalation oder zur künstlichen Zufuhr in die Lunge.

Xenon ist nur mit konventionellen, speziell für Xenon kalibrierten Narkosegeräten zu verabreichen. Die Dauer der Xenon-Narkose hängt von der Art des operativen Eingriffs ab, sollte jedoch 4-6h nicht überschreiten.

Die verwendete Applikationstechnik muss so beschaffen sein, dass eine Verabreichung von reinem Xenon bzw. eines Gemisches mit zu hohem (toxischem) Partialdruck des Edelgases sicher verhindert wird (Filter!).

Daten über eine Langzeitanwendung liegen derzeit nicht vor.

4.3 Gegenanzeigen

Xenon darf nicht angewendet werden, wenn in der Vorgeschichte eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Xenon bekannt geworden ist.

Xenon soll nicht angewendet werden bei Kindern unter 18 Jahren (siehe auch „Nebenwirkungen“).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Klinische Untersuchungen an Patienten liegen noch nicht in ausreichendem Maße vor, um definitiv einzuschätzen, ob die Gabe von Xenon zu einer relevanten Erhöhung des zerebralen Blutflusses (CBF) und damit auch zu einem Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) führt.

Daher sollte Xenon bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines intrakraniellen Druckanstieges oder gestörter cerebraler Autoregulation nur unter Kontrolle des intrakraniellen Druckes mittels invasiver Druckmessung angewendet werden. Bei Anstieg des intrakraniellen Druckes unter Xenon-Anwendung sollte das Anästhesieverfahren gewechselt werden.

Xenon ist nicht zur Anwendung als Monoanästhetikum vorgesehen. Da der MAC-Wert 55-71 Vol % beträgt, ist es unter einem normalen Umgebungsluftdruck bei ausreichender Oxygenierung nicht bei allen Patienten möglich, eine Monoanästhesie mit Xenon durchzuführen. Aus diesem Grund wird Xenon üblicherweise mit Opioiden oder anderen volatilen Anästhetika kombiniert (balanzierte Anästhesie).

Bei Unsicherheit der Narkosetiefe, insbesondere bei erhöhten inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen (> 40%), sollte ein Standardverfahren zur Narkosetiefemessung (z.B. BIS) angewendet werden oder das Anästhesieverfahren gewechselt werden.

Nur im Gemisch mit mindestens 30% Sauerstoff anwenden – Erstickungsgefahr!

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In den meisten Fällen besteht kein Grund, vor einer Allgemeinanästhesie mit Xenon die Behandlung mit anderen notwendigen Arzneimitteln abzusetzen. Es genügt, wenn der Anästhesist darüber informiert ist.

Die gleichzeitige Verabreichung von Xenon und den folgenden Arzneimitteln erfordert eine strenge klinische Überwachung des Patienten:

Muskelrelaxantien

Xenon besitzt keine muskelrelaxierende Wirkung.

Die Wirkung von Muskelrelaxantien wird durch Xenon nicht beeinflusst.

Opioide und andere zentral dämpfende Medikamente

Die narkotische Wirkung von Xenon wird durch die gleichzeitige Gabe von Opioid-Analgetika und anderen zentral dämpfenden Medikamenten sowie unter Hypothermie verstärkt, so dass niedrige Dosierungen ausreichend sein können.

Alpha- und Betasympathomimetika (z.B. Adrenalin [das zum Zwecke der lokalen hämostatischen Wirkung durch subkutane oder gingivale Injektionen verabreicht wird] und Noradrenalin), Betasympathomimetika (Orciprenalin)

Im Rahmen klinischer Studien mit Xenon ergaben sich nach subkutaner Verabreichung von 0,25 mg Adrenalin (50 ml einer Verdünnung 1:200 000) keine Hinweise auf eine Zunahme der Häufigkeit ventrikulärer Rhythmusstörungen.

Betarezeptorenblocker und andere Antihypertensiva

Kardiovaskuläre Kompensationsreaktionen können durch Betarezeptorenblocker beeinträchtigt werden (dies kann jedoch durch die Gabe von Betasympathomimetika während des chirurgischen Eingriffs gemildert werden).

Generell sollte die Behandlung mit Betarezeptorenblockern sowie anderen Antihypertensiva nicht abgebrochen und eine abrupte Dosisreduktion vermieden werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Calcium-Antagonisten, insbesondere aus der Klasse der Dihydropyridine behandelt werden, kann Xenon eine deutliche Hypotension verursachen.

Indirekt wirkende Sympathomimetika (Amphetamine und deren Derivate, Psychostimulantien, Appetitzügler, Ephedrin und dessen Derivate)

Es besteht das Risiko einer perioperativen Bluckdrucksteigerung. Bei einem geplanten operativen Eingriff sollte die Behandlung vorzugsweise einige Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Nichtselektive MAO-Hemmer

Der Einfluss von MAO-Hemmern auf eine Xenon basierte Anästhesie ist derzeit nicht bekannt. Daten über die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern und Xenon pro Anaesthesia 100 % (V/V) liegen derzeit nicht vor.

Zur Sicherheit sollte die Behandlung mit MAO-Hemmern, wie bei anderen Inhalations-anästhetika üblich, 15 Tage vor dem operativen Eingriff abgesetzt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung von Xenon in der Schwangerschaft vor. Xenon wurde im Tierversuch nur unzureichend auf ein reproduktionstoxologisches Potential geprüft (siehe Abschnitt 5.3).

Xenon sollte während der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn es der behandelnde Arzt für unbedingt notwendig erachtet.

Für den Nachweis der Unbedenklichkeit von Xenon bei der Narkose während der Geburtshilfe liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Die Anreicherung von Xenon in menschlicher Muttermilch ist bislang wissenschaftlich nicht untersucht. Die Anwendung von Xenon während der Stillzeit sollte daher nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

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

Nach einer Narkose mit Xenon 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

Xenon führt wie andere Inhalationsanästhetika annähernd konzentrationsabhängig zur Atemdepression.

Sehr häufig (>1/10):	Hypertension
	Postoperative Übelkeit und Erbrechen
Häufig (<1/100):	Hypotension
	Bradykardie
	Intra- bzw. postoperativer Temperaturanstieg bzw. Schwitzen
	Zittern

Weiterhin wurde in klinischen Studien beobachtet, ohne in einen direkten Zusammenhang zur Xenon-Anästhesie gebracht worden zu sein:

Arrhythmie

Bronchospasmus

Anstieg von Leberenzymen

Renale Dysfunktion

Hypersekretion

Hypokalzämie

Leukozytose

Metabolische Azidose

Eine gesteigerte uterine Blutungsneigung bei geburtshilflichen Eingriffen kann nicht ausgeschlossen werden, da derzeit keine Untersuchungen vorliegen.
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

Im Falle einer Überdosierung sollte die Zufuhr von Xenon unterbrochen, assistierte oder kontrollierte Beatmung vorübergehend mit reinem Sauerstoff vorgenommen, und eine Hypertonie durch unterstützende Maßnahmen korrigiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Medizinische Gase: ATC-Code: V03 AN.

Xenon ist ein Inhalationsanästhetikum aus der Gruppe der Edelgase. In Abhängigkeit von der Dosierung löst Xenon reversibel eine Ausschaltung des Bewusstseins, Beseitigung des Schmerzempfindens, Dämpfung vegetativer Reflexe und Unterdrückung der Willkür-Motorik aus. Atmung und Kreislauf werden gedämpft.

Im Allgemeinen kommt es unter Xenon zu einer schnellen und komplikationslosen Narkoseeinleitung und –ausleitung. Die Narkosetiefe kann mit Xenon gut kontrolliert werden.

Die Atemdepression durch Xenon wird durch chirurgische Stimulation teilweise aufgehoben, dennoch sollte die Atmung assistiert werden. Xenon verursacht eine Seufzer-Response

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorptionsort und Kinetik

Die Aufnahme von Xenon erfolgt über die Lungenalveolen. Die Geschwindigkeit der Xenon-Anflutung im Gehirn korreliert mit der angebotenen Konzentration in der Inspirationsluft und der Ventilation des Patienten.

Der Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizient von Xenon ist der niedrigste aller Inhalationsnarkotika (Xenon: 0,115: andere Inhalationsnarkotika: 0,115-1,14). Deshalb kommt es zu einer sehr schnellen Einleitung der Anästhesie (Gehirnsättigungskonzentration in wenigen Minuten erreicht) und nach Ende der Anästhesie zu einer sehr raschen wash-out-Phase (mit ^{133}Xenon als Tracer nachgewiesen; maximale Eliminationshalbwertzeiten in verschiedenen Organen ca. 100 min.). Die Aufnahme ist am schnellsten in gefäßreiche Organe, ebenso aufgrund der lipophilen Eigenschaften von Xenon in fettreiche Gewebe am stärksten. Am längsten wurde Xenon im Intestinum nachgewiesen.

Konzentration im Gewebe

Aus der folgenden Aufstellung einiger Verteilungskoeffizienten lässt sich zum einen erkennen, wie unterschiedlich sich die Gase in den einzelnen Kompartimenten im Körper verteilen und zum anderen, dass Xenon aufgrund seiner günstigen Verteilungskoeffizienten den Organismus nur minimal belastet.

Verteilungskoeffizienten

Blut/Gas	0,115
Öl/Gas	1,9

(Alle Angaben beziehen sich auf 37°C)

Liquorgängigkeit

Liquorgängigkeit ist bei Xenon gegeben.

Eliminationshalbwertszeit

Aufgrund der niedrigen Löslichkeitskoeffizienten von Xenon beginnt die Elimination des Narkotikums bereits während der Zufuhr.

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion

Xenon wird ausschließlich exhaliert und geht keine Bindungen im menschlichen Metabolismus ein. Die Anwendung kann daher auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erfolgen.

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion

Xenon wird ausschließlich in unveränderter Form über die Alveolen mit der Exspirationsluft ausgeschieden.

Metabolismus

Xenon wird unverändert über die Lunge ausgeschieden.

Xenon ist ein inertes Gas, so dass eine Metabolisierung unter normalen Bedingungen nicht stattfindet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen auf der Grundlage herkömmlicher Studien über Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Untersuchungen zu möglichen Effekten auf die Fertilität wurden an Ratten durchgeführt, die vor der Verpaarung 2-mal pro Woche ein Gemisch aus Xenon und Sauerstoff im Verhältnis 80:20 per inhalationem über jeweils 2 Stunden erhielten. Die Fertilität der Elterngeneration wurde hierduch nicht beeinflusst.

In einer Studie, in der Ratten während der gesamten Trächtigkeit nach dem gleichen Applikationsschema behandelt wurden, zeigten sich keine Effekte auf die pränatale Entwicklung und die postnatale Gewichtsentwicklung der Nachkommen. Erhielten Ratten jedoch während der Organogenesephase täglich über 8 Stunden Xenon in Konzentrationen von 50, 60 und 75 % per inhalationem, kam es zu einem Anstieg von embryo/fetoletalen Effekten und verzögerter Köpergewichts- und Skelettentwicklung.

Untersuchungen zur postnatalen Entwicklung nach einer prä-/postnatalen Exposition liegen nicht vor.

In vitro- und in vivo-Untersuchungen zum mutagenen Potential verliefen negativ. Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potentials wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Liter-Druckgasbehälter: 3 Jahre
5 Liter Druckgasbehältnis: 3 Jahre
10 Liter Druckgasbehälter: 5 Jahre

Das Arzneimittel darf nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Im Originalbehältnis aufbewahren. Das Behältnis fest verschlossen halten. Druckgasflasche vor direkter Sonneneinstrahlung und Wärmeeinwirkung schützen; gegen Umfallen sichern. Nicht in Treppenhäusern, Fluren, Durchgängen und Verbrauchsräumen lagern. Bei Lagerung, Verwendung und Betreiben der Druckbehältnisse sind die Technischen Regeln sowie die Verordnung zur Betriebs- und Anlagensicherheit zu beachtenAlle Leitungen und Armaturen sind öl- und fettfrei zu halten.
- Nur Originalabfüllungen der Hersteller dürfen für medizinische Zwecke verwendet werden.
- Die höchstzulässige Füllmasse ist auf der Flaschenschulter eingeprägt.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Druckgasbehälter mit druckverdichtetem Gas (58,4 bar bei 16,6°C), unterhalb der kritischen Temperatur von 16,6°C teilverflüssigt,

Geometrisches Volumen	Inhalt	Entnehmbares Volumen (bei 1,013 bar, 15°C)
2 Liter	1,3 kg	233 Liter
5 Liter	3,1 kg	555 Liter
10 Liter	5,51 kg	1000 Liter

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

Bei der Anwendung von Xenon muss zwischen dem Patienten und dem Y-Konnektor des Kreissystems ein geeigneter Beatmungsfilter eingesetzt werden.

Das Primärbehältnis, die Druckgasflasche, ist Eigentum des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Druckgasflaschen werden vom pharmazeutischen Unternehmer zurückgenommen: Nur bis zu einem Restdruck von 3 bar entleeren, um eine Kontamination zu vermeiden und die sichere Funktion auch nach Wiederbefüllen zu gewährleisten. Eine Rückströmung ist zu verhindern (Gefahr des Eindringens von Wasser bzw. Feuchtigkeit oder Fremdstoffen). Die Einhaltung des Restdrucks ist sicherzustellen.

Physikalische Konstanten

Aussehen:	farblos
Geruch:	geruchlos
Molmasse:	131,3 g/mol
Zustand bei 20°C:	gasförmig
Schmelzpunkt:	-112°C
Siedepunkt:	-108°C
Kritische Temperatur:	16,6°C
Kritischer Druck:	59 bar
Zündtemperatur:	entfällt
Explosionsgrenze (in Luft):	entfällt
Dichte, gasförmig, 15°C, 1 bar:	5,51 kg/m³
Relative Dichte, gasf. (Luft =1)	4,56
Dampfdruck bei 15°C:	58 bar
Löslichkeit in Wasser (20°C,1 bar):	660 mg/l

Reinheit bestimmt durch Massenspektrometrie : ≥ 99,9 %

7. INHABER DER ZULASSUNG

Air Liquide Medical GmbH
Luise-Rainer-Str. 5
D – 40235 Düsseldorf
Tel.: 0211 / 6699 – 0
Fax: 0211 / 6699 – 222

8. ZULASSUNGSNUMMER

56582.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /VERLÄNGERUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.10.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.07.2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig