

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relivopan 50%/50% medicinaal gas, samengeperst.

### **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Distikstofoxide (N<sub>2</sub>O, medicinaal lachgas) 50 % v/v  
en  
Zuurstof (O<sub>2</sub>, medicinale zuurstof) 50 % v/v  
bij een druk van 170 bar (15°C)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Medicinaal gas, samengeperst  
Kleurloos, reukloos gas

### **4 KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Relivopan is geïndiceerd voor de behandeling van kortdurende pijntoestand met lichte tot gematigde intensiteit wanneer snelle analgetische werking en uitwerking gewenst zijn. Het kan worden gebruikt bij volwassenen en kinderen ouder dan één maand.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Relivopan mag alleen toegediend worden door bevoegd personeel met de beschikking over adequate reanimatie apparatuur.

Speciale voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij het werken met distikstofoxide. Distikstofoxide moet worden toegediend volgens de lokale richtlijnen.

##### Dosering

Toediening van Relivopan dient te worden gestart kort voordat het gewenste analgetische effect nodig is. Het analgetische effect wordt waargenomen na 4 – 5 ademhalingen en bereikt zijn maximum binnen 2 – 3 minuten. Toediening van Relivopan dient te worden voortgezet tijdens de pijnlijke procedure, of zolang het analgetische effect gewenst is. Na het stoppen met de toediening/inhalatie nemen de effecten snel, binnen een paar minuten, af.

##### Pediatische patiënten

Er is geen verschil in aanbevolen dosering voor de pediatische populatie.

##### Wijze van toediening

Relivopan wordt toegediend via inhalatie bij spontaan ademende patiënten via een gezichtsmasker. Toediening van Relivopan wordt geregeld door de ademhaling van de patiënt. Door het masker stevig rond de mond en neus te houden en via het masker te ademen, wordt een zogenaamde “vraagklep” geopend en stroomt Relivopan uit de apparatuur en wordt aan de patiënt toegediend via de luchtwegen. Opname vindt plaats vanuit de longen.

In de tandheelkunde wordt het gebruik van een dubbelmasker geadviseerd. Als alternatief kan een nasaal masker of nasobuccaal masker met adequate afzuiging/ventilatie worden gebruikt.

Toediening via endotracheale slangen wordt niet geadviseerd. Indien Relivopan moet worden gebruikt bij patiënten die door een endotracheale tube ademen, dient de toediening uitsluitend te gebeuren door medisch personeel dat is geschoold in toediening van anesthetica.

Afhankelijk van de individuele pijnstillende reactie bij de patiënt kunnen additionele analgetica nodig zijn.

Relivopan dient alleen te worden toegediend door personeel met kennis van het gebruik. Toediening van Relivopan dient alleen plaats te vinden onder supervisie van en met instructie van personeel welke bekend is met gebruik van de apparatuur en de effecten van het product. Relivopan mag alleen worden toegediend wanneer de mogelijkheid tot additionele zuurstoftoediening en reanimatieapparatuur gemakkelijk beschikbaar zijn.

Idealiter dient het masker waardoor Relivopan wordt toegediend door de patiënt zelf te worden vastgehouden. Men dient de patiënt te instrueren het masker tegen zijn/haar gezicht te houden en normaal te ademen. Dit is een extra veiligheidsmaatregel om het risico van overdosering tot een minimum te beperken. Wanneer de patiënt om ongeacht welke reden meer Relivopan ontvangt dan noodzakelijk is en de waakzaamheid wordt beïnvloed, zal de patiënt het masker laten vallen en zal de toediening stoppen. Door het inademen van omgevingslucht neemt het effect van Relivopan snel af en zal de patiënt weer bij bewustzijn komen.

Relivopan dient bij voorkeur te worden gebruikt door patiënten die in staat zijn instructies te begrijpen en ze op te volgen met betrekking tot hoe de apparatuur en het masker dienen te worden gebruikt.

Als gevolg van het verhoogde risico dat de patiënt zichtbaar bedwelmd en buiten bewustzijn raakt dient deze vorm van toediening echter alleen plaats te vinden onder gecontroleerde condities. Continue gasstroom dient alleen te worden gebruikt in aanwezigheid van deskundig personeel en met apparatuur beschikbaar om de effecten van het meer uitgesproken sedatie/verminderde bewustzijnsniveau te beheersen. Wanneer constante flow wordt gebruikt moet het potentiële risico van mogelijke remming van beschermende ademhalingsreflexen worden erkend en moeten voorbereidingen getroffen zijn om de luchtweg veilig te stellen en kunstmatige beademing toe te passen.

Nadat toediening is beëindigd dient men de patiënt gedurende ongeveer 5 minuten de kans te geven onder rustige en beheerste omstandigheden te herstellen of tot de mate van alertheid/bewustzijn van de patiënt bevredigend is hersteld.

Relivopan kan worden toegediend tot 6 uur zonder hematologische monitoring bij patiënten zonder risicofactoren (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrie patiënten

Bij kinderen of bij andere patiënten die niet in staat zijn de instructies te begrijpen en op te volgen mag Relivopan worden toegediend onder toezicht van deskundig medisch personeel dat hen kan helpen het masker op zijn plaats te houden en de toediening te monitoren. In zulke gevallen mag Relivopan worden toegediend met een constante gasstroom.

### **4.3 Contra-indicaties**

Wanneer Relivopan wordt geïnhaleerd kunnen gasbellen (gasembolie) en met gas gevulde holtes uitzetten als gevolg van het toegenomen vermogen van distikstofoxide om te diffunderen. Als gevolg hiervan is Relivopan onder de volgende omstandigheden gecontra-indiceerd:

- Bij patiënten met indicaties of symptomen van pneumothorax, pneumopericardium, ernstig emfyseem, gasembolie of hoofdletsel.
- Na diepzeeduiken met risico van caissonziekte (stikstofbellen).
- Na cardiopulmonaire bypass met hart-longmachine of een coronaire bypass zonder hart-longmachine.
- Bij patiënten die onlangs intraoculaire gasinjectie (bijv. SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) hebben ondergaan tot het gas in kwestie volledig is geabsorbeerd, omdat het gasvolume in druk/volume kan toenemen, hetgeen vervolgens blindheid tot gevolg kan hebben.
- Bij patiënten met een ernstig verwijd maagdarmkanaal.

Relivopan is ook gecontra-indiceerd:

- Bij patiënten met hartfalen of een hartfunctiestoornis (bijv. na hartchirurgie) om het risico op verdere verslechtering van de hartfunctie te vermijden.
- Bij patiënten die aanhoudende verschijnselen van verwardheid, veranderde cognitieve functie of andere verschijnselen die gerelateerd kunnen zijn aan verhoogde intracraniale druk vertonen, omdat distikstofoxide de intracraniale druk verder kan verhogen.
- Bij patiënten met een verlaagd bewustzijnsniveau of verminderd vermogen samen te werken en instructies op te volgen met het risico dat verdere sedatie door het distikstofoxide de natuurlijke beschermende reflexen kan beïnvloeden.
- Bij patiënten met vitamine B12- of foliumzuurdeficiëntie of een genetische stoornis in dit systeem.
- Bij patiënten met letsel aan het gelaat bij wie het gebruik van een gezichtsmasker problemen of risico's kan opleveren.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Wanneer een constante stroom van het gasmengsel wordt gebruikt, dient men het risico van uitgesproken sedatie, bewusteloosheid en effecten op beschermende reflexen, bijv. regurgitatie en aspiratie, te overwegen.

Distikstofoxide kan diffunderen naar met lucht gevulde holtes. Derhalve kan Relivopan de druk in het middenoor en andere met lucht gevulde holtes verhogen. (zie ook rubriek 4.3.)

Bij patiënten onder andere centraal werkende geneesmiddelen, bijv. morfinederivaten en/of benzodiazepinen, kan gelijktijdige toediening van Relivopan resulteren in verhoogde sedatie en als gevolg hiervan van invloed zijn op de ademhaling, bloedsomloop en beschermende reflexen.

Wanneer Relivopan moet worden gebruikt bij dergelijke patiënten, dient dit plaats te vinden onder toezicht van afdoende geschoold personeel. (zie rubriek 4.5)

Relivopan moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verminderde chemoreceptor gevoeligheid/functie (bv. Chronic Obstructive Pulmonary Disease - COPD) vanwege het relatief hoge gehalte (50 vol%.) zuurstof. Inhalatie van hoge doses zuurstof kan bij dergelijke patiënten ademhalingsdepressie en toename PaCO<sub>2</sub> veroorzaken.

Na beëindiging van de toediening van Relivopan diffundeert distikstofoxide snel vanuit het bloed naar de alveoli. Door de snelle 'wash-out'-verdunding, een verlaging van de alveolaire zuurstof concentratie, kan diffusie hypoxemie optreden. Dit kan voorkomen worden door zuurstofsuppletie.

Na het stoppen met toedienen van Relivopan dient de patiënt te herstellen onder het gepast toezicht tot de mogelijke risico's als gevolg van het gebruik van Relivopan zijn verdwenen en de patiënt zich naar tevredenheid heeft hersteld. Herstel van de patiënt dient door personeel in de gezondheidszorg te worden beoordeeld.

Het effect op de DNA-synthese is een van de waarschijnlijke redenen voor de invloed van distikstofoxide op het vormen van bloed en beschadiging van de foetus die wordt gezien bij dierproeven.

#### Beroepsmatige blootstelling, verontreiniging van omringende omgevingslucht.

Verminderde vruchtbaarheid bij medisch en paramedisch personeel is gemeld na herhaalde blootstelling aan distikstofoxide in onvoldoende geventileerde ruimtes. Het is momenteel niet mogelijk te bevestigen of uit te sluiten dat er een causaal verband bestaat tussen deze gevallen en de blootstelling aan distikstofoxide.

Het is belangrijk dat het gehalte aan distikstofoxide in de omgevingslucht zo laag mogelijk wordt gehouden en ruim onder de nationaal gestelde limietwaarde.

Ruimten waarin Relivopan wordt gebruikt dienen adequaat geventileerd en/of uitgerust te worden met afzuiging apparatuur om ervoor te zorgen dat de distikstofoxideconcentratie in omgevingslucht onder de gestelde nationale hygiënische limietwaarden blijft; conform TWA (tijdgewichtsgemiddelde), de gemiddelde waarde over een werkdag, en STEL (kortetermijnblootstellingslimiet) gemiddelde waarde tijdens kortere blootstelling, nationaal vastgestelde waarden moeten altijd opgevolgd worden.

De mogelijkheid voor misbruik van dit geneesmiddel moet onderkend worden. Herhaalde toediening van of blootstelling aan distikstofoxide kan leiden tot verslaving. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik of bij professionele zorgverleners die beroepsmatig worden blootgesteld aan distikstofoxide.

Distikstofoxide veroorzaakt inactivatie van vitamine B12, wat een cofactor is voor methioninesynthase. Als gevolg hiervan worden het foliumzuurmetabolisme en de DNA-synthese verstoord na langdurige toediening van distikstofoxide. Langdurig of frequent gebruik van distikstofoxide kan leiden tot megaloblastaire veranderingen in het beenmerg, myeloneuropathie en subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg. Distikstofoxide mag niet worden gebruikt zonder nauwlettende klinische en hematologische controle. In dergelijke gevallen dient advies bij een hematoloog te worden ingewonnen.

De hematologische beoordeling dient een beoordeling voor megaloblastaire veranderingen in de rode bloedcellen en hypersegmentatie van neutrofielen te omvatten. Neurologische toxiciteit kan optreden zonder anemie of macrocytose en met een vitamine B12-spiegel binnen het normale bereik. Bij patiënten met ongediagnosticeerde subklinische vitamine B12-deficiëntie trad neurologische toxiciteit op na enkelvoudige blootstelling aan distikstofoxide tijdens verdooving.

Distikstofoxide kan het vitamine B12- en foliumzuurmetabolisme beïnvloeden; als gevolg hiervan dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Relivopan bij risicopatiënten, te weten patiënten met verminderde inname of opname van vitamine B12 en/of foliumzuur of een genetische stoornis in het enzymstelsel dat betrokken is bij het metabolisme van deze vitamines, evenals patiënten met verminderde immunologische weerstand. Indien noodzakelijk dient men een aanvullende behandeling met vitamine B12/foliumzuur te overwegen.

Het gasmengsel dient alleen te worden bewaard en gebruikt in ruimten/kamers waarin de temperatuur hoger is dan -5°C. Bij lagere temperaturen kan het gasmengsel scheiden en resulteren in toediening van een hypoxisch gasmengsel.

#### *Pediatrische patiënten*

Relivopan kan worden gebruikt bij kinderen die in staat zijn instructies op te volgen over hoe de apparatuur dient te worden gebruikt. Bij de behandeling van jongere kinderen die niet in staat zijn instructies op te volgen, kan het gebruik van constante gasstroom noodzakelijk zijn.

Constante gasstroom dient alleen te worden toegediend door personeel in de gezondheidszorg dat geschoold is in het gebruik van het gas, met beschikbare apparatuur om de luchtweg veilig te stellen en voor voorziening van kunstmatige beademing. (zie ook rubriek 4.2.)

Ononderbroken toediening gedurende een periode van meer dan 6 uur moet met voorzichtigheid toegepast worden vanwege het mogelijke risico van klinische verschijnselen van de remmende effecten op de methioninesynthetase. Langdurig ononderbroken gebruik of terugkerend gebruik moet gepaard gaan met hematologische toezicht om het risico van mogelijke bijwerkingen te minimaliseren.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### ***Combinatie met andere geneesmiddelen***

Het distikstofoxide bestanddeel van Relivopan vertoont op een additieve manier interacties met inhalatie-anesthetica en/of andere actieve bestanddelen met invloed op het centrale zenuwstelsel (bijv. opiaten, benzodiazepinen en andere psychomimetica). Indien gelijktijdig centraal werkende middelen worden gebruikt, moet het risico op een uitgesproken sedatie en onderdrukking van de beschermende reflexen onderkend worden (zie rubriek 4.4).

Relivopan versterkt het remmende effect van methotrexaat op methioninesynthetase en foliumzuurmetabolisme.

De pulmonaire toxiciteit in van actieve bestanddelen zoals bleomycine, amiodaron, furadantine en soortgelijke antibiotica kan worden verergerd door inhalatie van verhoogde zuurstofconcentraties.

### ***Andere interacties:***

De distikstofoxide component in Relivopan inactieveert vitamine B12 (een cofactor van de methioninesynthetase), welke interfereert met het foliumzuurmetabolisme. De DNA-synthese wordt aldus aangetast als gevolg van langdurige distikstofoxidetoediening. Deze verstoring kan

resulteren in megaloblastaire beenmergveranderingen en mogelijke polyneuropathie en/of subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg (zie rubriek 4.8). Daarom dient de tijdsduur van de toediening van Relivopan gelimiteerd te zijn (zie ook rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Een grote hoeveelheid data over zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan een enkele toediening van distikstofoxide tijdens het eerste trimester (meer dan 1000 uitkomsten van blootstelling) duiden niet op een misvormende toxiciteit. Bovendien is geen foetale of neonatale toxiciteit specifiek geassocieerd met blootstelling aan distikstofoxide tijdens de zwangerschap. Daarom kan distikstofoxide tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dit klinisch nodig is. In zeldzame gevallen kan lachgas bij de neonat ademhalingsdepressie veroorzaken. Wanneer distikstofoxide kort voor de bevalling wordt gebruikt, moet toezicht gehouden worden op de pasgeborene voor eventuele ademhalingsdepressie of andere bijwerkingen (zie ook sectie 4.4 en 4.8).

Er is geen risico op nadelige effecten waargenomen voor de foetus bij vrouwen die beroepsmatig werden blootgesteld aan chronische inhalatie van distikstofoxide tijdens de zwangerschap wanneer een geschikt reinigings- of ventilatiesysteem aanwezig is. Bij afwezigheid van een geschikt reinigings- of ventilatiesysteem, zijn een toename in spontane abortus en misvormingen gerapporteerd. Deze bevindingen zijn discutabel vanwege de methodische afwijkingen en blootstellingscondities. Er was geen risico waar genomen in opvolgende studies waarin een geschikt reinigings- of ventilatiesysteem was geïnstalleerd (zie sectie 4.4).

##### Borstvoeding

Hoewel er geen excretiegegevens van distikstofoxide in moedermelk beschikbaar zijn, is, op basis van de snelle eliminatie uit de bloedsomloop via pulmonaire uitwisseling en slechte oplosbaarheid in bloed en weefsel, een significante orale inname door het kind via de melk onwaarschijnlijk. Een onderbreking van de borstvoeding is niet nodig na kortdurend gebruik. Relivopan kan worden gebruikt tijdens de periode dat u borstvoeding geeft, maar dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van de borstvoeding zelf.

##### Vruchtbaarheid

Het mogelijke effect van de klinische dosering Relivopan op de vruchtbaarheid bij patiënten is onbekend. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie ook rubriek 5.3).

Het mogelijke risico dat geassocieerd wordt met chronische blootstelling op de werkplek kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

De distikstofoxide component van Relivopan heeft invloed op de cognitieve en psychomotorische functies. Als distikstofoxide als enige middel gebruikt wordt, wordt het snel uit het lichaam geëlimineerd na kortdurende toediening; psychometrisch nadelige effecten doen zich zelden voor 20 minuten nadat de toediening is gestopt, terwijl de invloed op de cognitieve functies gedurende enkele uren kan aanhouden.

Bij gebruik als het enige analgeticum / sedatief middel wordt autorijden en het gebruik van complexe machines niet aanbevolen gedurende ten minste 30 minuten na het staken van de toediening van Relivopan en tot de patiënt is teruggekeerd naar zijn oorspronkelijke geestelijke toestand zoals beoordeeld door de behandelende zorgverlener.

#### 4.8 Bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen van Relivopan zijn afgeleid van voor het publiek toegankelijke wetenschappelijke medische literatuur en van post-marketing veiligheidstoezicht nadat het middel op de markt is gekomen.

Megaloblastanemie en leukopenie zijn gemeld na langdurige of herhaalde blootstelling aan Relivopan. Neurologische effecten zoals polyneuropathie en myelopathie zijn gemeld bij uitzonderlijk hoge en frequente blootstelling. In het geval van een bevestigde of vermoede B12-deficiëntie, of wanneer er symptomen optreden die overeenkomen met door distikstofoxide veroorzaakte effecten op methioninesynthetase, dient vitamine B-substitutiebehandeling te worden gestart om het risico op bijwerkingen / symptomen die geassocieerd worden met remming van methioninesynthetase (zoals leukopenie, megaloblastaire anemie, myelopathie en polyneuropathie) te minimaliseren.

Bij patiënten met verschijnselen van vitamine B12-/foliumzuurdeficiëntie dienen andere analgetische behandelingen te worden overwogen.

Systeem orgaan klasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10000, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	-	-	-	-	-	Megaloblastaire anemie, leukopenie
Psychische stoornissen	-	Euforie	-	-	-	Psychose, verwardheid, angst, verslaving
Zenuwstelsel aandoeningen	-	Duizeligheid, licht gevoel in het hoofd	Ernstige vermoeidheid	-	Paraparese	Hoofdpijn, myeloneuropathie, neuropathie, subacute degeneratie van het ruggenmerg, gegeneraliseerde aanvallen
Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen	-	-	Gevoel van druk in het middenoor	-	-	-
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	-	Misselijkheid, braken	Opgeblazen gevoel, toegenomen hoeveelheid gas in de darmen	-	-	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	-	-	-	-	-	Ademhalings-depressie

#### Pediatrische patiënten

Er zijn geen additionele bijwerkingen bekend in de pediatriese populatie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Aangezien participatie van de patiënt nodig is om het gasmengsel toe te dienen, is het risico van overdosering zeer klein. Wanneer de patiënt tijdens het gebruik van Relivopan tekenen vertoont van verminderde alertheid, niet reageert, of niet adequaat reageert op opdrachten, of op een andere manier tekenen vertoont van uitgesproken sedatie, dient de toediening onmiddellijk te worden gestopt. De patiënt dient geen Relivopan te ontvangen totdat het volledig bewustzijn is hersteld.

Wanneer de patiënt cyanotisch wordt tijdens het gebruik van Relivopan, moet onmiddellijk gestopt worden met de behandeling en moet zuivere zuurstof worden toegediend; kunstmatige ademhaling kan noodzakelijk zijn.

Na uitzonderlijk langdurige inhalatie zijn eveneens reversibele neurologische toxiciteit en megaloblastaire beenmergveranderingen waargenomen.

Overdosering van distikstofoxide en of hypoxisch gasmengsel kan zich voordoen wanneer de apparatuur is blootgesteld aan kou, lager dan  $-5^{\circ}\text{C}$ . Dit kan resulteren in een scheiding van het gasmengsel en als gevolg daarvan kan een uitzonderlijk hoge distikstofoxideconcentratie worden toegediend vanuit de apparatuur met het risico op toediening van een hypoxisch gasmengsel.

### **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige algehele anesthetica, ATC-code N01AX63

Distikstofoxide in concentraties van 50% heeft analgetische effecten, verhoogt de pijngrens voor verschillende pijnlijke stimuli. De intensiteit van het analgetische effect is voornamelijk afhankelijk van de psychologische toestand van de patiënt. In deze concentratie (50%) heeft distikstofoxide beperkte anesthetische effecten. In deze concentraties biedt distikstofoxide een sederend en kalmerend effect maar blijft de patiënt bij bewustzijn, gemakkelijk te prikkelen maar met een bepaalde afstandelijkheid ten opzichte van zijn/haar omgeving.

De 50% zuurstofconcentratie (meer dan twee keer de concentratie in omgevingslucht) garandeert goede oxygenatie en optimale zuurstofverzadiging van de hemoglobine.

#### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Zowel opname als eliminatie van distikstofoxide vindt uitsluitend plaats via de longen. Als gevolg van de lage oplosbaarheid van distikstofoxide in bloed en andere weefsels, wordt verzadiging van zowel bloed als het doelorgaan (CZS) snel bereikt. Deze fysisch-chemische

eigenschappen verklaren het snelle optreden van analgesie en het feit dat de effecten van distikstofoxide snel afnemen na het stoppen met de toediening. Het gas wordt uitsluitend via ademhaling geëlimineerd; distikstofoxide wordt niet gemetaboliseerd in het menselijk lichaam.

De snelle diffusie van distikstofoxide uit zowel gas als bloed verklaart een aantal van de contra-indicaties en bijzondere voorzorgen welke overwogen dienen te worden bij het gebruik van distikstofoxide/Relivopan.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Distikstofoxide:

Niet-klinische data laten geen speciaal gevaar zien voor mensen gebaseerd op conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Langdurige continue blootstelling aan 15 tot 50% distikstofoxide veroorzaken een neuropathie onderdrukking in vleermuizen, varkens en apen.

Teratogene effecten van distikstofoxide zijn waargenomen bij ratten na chronische blootstelling aan niveaus hoger dan 500 ppm.

Drachtige ratten blootgesteld aan 50 tot 75% distikstofoxide gedurende 24 uur op elk van de dagen 6 tot 12 van de dracht vertonen een hogere frequentie van foetaal verlies en misvormingen van ribben en wervels.

Studies met knaagdieren vertoonden nadelige effecten op de voortplantingsorganen. Chronische blootstelling aan sporenconcentraties van lachgas ( $\leq 1\%$ ) hebben de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten negatief beïnvloed (een kleine dosisgerelateerde trend naar een kleine toename van resorptie en afname van levendgeborenen).

Er is geen effect beschreven in het konijn en de muis.

De hierboven beschreven nadelige effecten werden waargenomen bij hoge continue doses die niet representatief zijn voor het kortdurende klinische gebruik van distikstofoxide bij mensen.

#### Zuurstof:

Niet-klinische data tonen geen speciale gevaren voor de mens. De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen aan meer dan 50% zuurstof.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

*Voorzorgen voor het bewaren van het geneesmiddel*

Niet bewaren beneden de  $-5^{\circ}\text{C}$ .

Bij het vermoeden dat Relivopan is bewaard onder te koude omstandigheden, dienen de cilinders gedurende tenminste 48 uur vóór gebruik in horizontale positie bewaard te worden bij een temperatuur boven +10°C.

*Voorzorgen voor het bewaren van gascilinders en gassen onder druk*

Contact met brandbaar materiaal kan brand veroorzaken.

Damp kan slaperigheid en duizeligheid veroorzaken.

Verwijderd houden van brandbaar materiaal.

Uitsluitend gebruiken in goed geventileerde ruimtes.

Niet roken. Mag niet worden blootgesteld aan grote hitte.

Bij brandgevaar – verplaatsen naar een veilige plaats.

Houd de cilinder schoon, droog en vrij van olie en vet.

Bewaar de cilinder in een afgesloten opslagruimte die is gereserveerd voor medicinale gassen.

Cilinder beschermen tegen schokken of vallen.

Bewaren en vervoeren met gesloten afsluiters.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De schouder van de gascilinder is gemarkeerd met wit en blauw (zuurstof/distikstofdioxide). De body van de gascilinder is wit (medicinaal gas).

### **Aluminium gascilinder, vuldruk 170 bar:**

2-liter aluminium gascilinder met afsluitventiel met geïntegreerde drukregelaar, flow regelaar en vuldruk van 170 bar

2-liter aluminium gascilinder met afsluitventiel met geïntegreerde drukregelaar en vuldruk van 170 bar

5-liter aluminium gascilinder met afsluitventiel met geïntegreerde drukregelaar, flow regelaar en vuldruk van 170 bar

5-liter aluminium gascilinder met afsluitventiel met geïntegreerde drukregelaar en vuldruk van 170 bar

10-liter aluminium gascilinder met afsluitventiel met geïntegreerde drukregelaar, flow regelaar en vuldruk van 170 bar

10-liter aluminium gascilinder met afsluitventiel met geïntegreerde drukregelaar en vuldruk van 170 bar

Cilinders gevuld tot 170 bar leveren ongeveer X liter gas bij atmosferische druk en 15°C volgens onderstaande tabel:

Cilinder inhoud in liter	2 (170 bar)	5 (170 bar)	10 (170 bar)
Liters gas	560	1400	2800

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### **Instructies voor gebruik en hantering**

### *Algemeen*

Medicinale gasen mogen alleen voor medicinale doeleinden worden gebruikt.

Verschillende gastypen moeten van elkaar worden gescheiden. Volle en lege gascilinders moeten apart worden opgeslagen.

Gebruik nooit olie of vet, zelfs wanneer de cilinderafsluiter stroef is of het moeite kost de regelaar aan te sluiten. Hanteer afsluiters en bijbehorende apparatuur met schone, vetvrije (handcrème enz.) handen.

Sluit de apparatuur af bij brand, of wanneer ze niet in gebruik is. Bij brandgevaar, verplaatsen naar een veilige plaats.

Gebruik alleen standaardapparatuur die is bedoeld voor het gasmengsel 50% N<sub>2</sub>O / 50% O<sub>2</sub>.

Controleer of de cilinders zijn verzegeld alvorens zij in gebruik worden genomen.

### *Voorbereiding voorafgaand aan het gebruik*

Verwijder het zegel van de afsluiter en de beschermende dop voor gebruik.

Controleer of de quick connector schoon is en of de aansluitingen in goede staat verkeren.

Open de cilinderafsluiter langzaam – ten minste een halve slag.

Sluit de afsluiter in geval van lekkage. Ledig de cilinder in de buitenlucht wanneer de cilinder blijft lekken. Voorzie defecte cilinders van een label, plaats ze in een ruimte die bedoeld is voor klachten en stuur ze terug naar de leverancier.

Cilinders met een LIV-afsluiter zijn voorzien van een in de afsluiter ingebouwde drukregelaar. Daarom is een afzonderlijke regelaar onnodig. De LIV-afsluiter heeft een quick connector voor het “naar behoefte” aansluiten van maskers, maar ook een afzonderlijke uitlaat voor constante gasstroom waarbij de stroom kan worden gereguleerd van 0-15 liter/min.

### *Gebruik van de gascilinder*

Grotere gascilinders moeten worden vervoerd met behulp van een geschikt type cilindertransportwagentje. Let vooral op dat aangesloten hulpmiddelen niet per ongeluk worden losgemaakt.

Roken en open vuur zijn streng verboden in ruimtes waarin behandeling met Relivopan plaatsvindt.

Wanneer de cilinder in gebruik is moet hij worden vastgezet in een geschikte houder.

Men dient vervanging van de gascilinder te overwegen wanneer de druk in de fles is gedaald tot een punt waar de wijzer op de afsluiter zich in het gele veld bevindt.

Wanneer een kleine hoeveelheid gas is achtergebleven in de cilinder, dient de cilinderafsluiter te worden gesloten. Het is belangrijk dat een kleine hoeveelheid druk achterblijft in de cilinder om het binnendringen van verontreinigingen te voorkomen.

Na gebruik dient de cilinderafsluiter handvast te worden gesloten. Hef de druk op de regelaar of aansluiting op.

## **7 HOUDER VAN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Linde Sverige AB  
Rättarvägen 3  
16968 Solna  
Zweden

**8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

RVG 101685

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE  
VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 november 2008

Datum van laatste verlenging: 7 december 2012

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 31 maart 2020