

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Donopa 50%/50% v/v medicinaal gas, samengeperst.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke cilinder bevat:

Distikstofoxide (N ₂ O)	50% v/v
en	
Zuurstof (O ₂ , medicinale zuurstof)	50% v/v

bij een druk van 135 of 185 bar (15 °C)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, samengeperst
Kleurloos, reukloos gas

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Donopa is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 maand voor:

- De behandeling van kortdurende pijntoestand met lichte tot gematigde intensiteit wanneer snelle analgetische werking en uitwerking gewenst zijn.
- Sedatie tijdens tandheelkundige ingrepen bij angstige patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij patiënten zonder risicofactoren kan Donopa zonder hematologische bewaking gedurende maximaal 6 uur worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het succespercentage is lager bij kinderen jonger dan 3 jaar omdat de effectieve alveolaire minimumconcentratie bij hen hoger is dan bij oudere kinderen.

Wijze van toediening

Bij het werken met distikstofoxide moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden getroffen. Distikstofoxide dient te worden toegediend conform lokale richtlijnen.

Donopa wordt bij spontaan ademende patiënten toegediend via inhalatie via een gelaatsmasker.

Toediening van Donopa wordt bepaald door de ademhaling van de patiënt. Door het masker stevig rond de mond en de neus te houden en via het masker te ademen, wordt een zogeheten 'vraagklep' geopend waardoor Donopa de apparatuur uitstroomt en via de luchtwegen aan de patiënt wordt toegediend. Opname vindt plaats vanuit de longen.

In de tandheelkunde wordt het gebruik van een dubbelmasker aanbevolen; als alternatief wordt een neusmasker of een nasobuccaal masker met adequate afzuiging/ventilatie gebruikt.

Toediening via een endotracheale slangen wordt niet aanbevolen. Als Donopa gebruikt moet worden bij patiënten die via een endotracheale tube ademen, dan mag toediening uitsluitend plaatsvinden door personeel dat is geschoold in de toediening van anesthetica.

Donopa mag uitsluitend worden toegediend door personeel met kennis van het gebruik van het product. Toediening van Donopa mag uitsluitend plaatsvinden onder supervisie van en met instructie door personeel dat bekend is met de apparatuur en de effecten van Donopa. Donopa mag uitsluitend worden toegediend wanneer zuurstoftoediening en reanimatieapparatuur bij de hand zijn.

Idealiter dient de patiënt het masker vast te houden waardoorheen Donopa wordt toegediend. De patiënt dient te worden geïnstrueerd het masker op zijn/haar gezicht te houden en normaal te ademen. Dit is een extra veiligheidsmaatregel om het risico op een overdosis tot een minimum te beperken. Als een patiënt door welke oorzaak dan ook meer Donopa krijgt dan nodig is en zijn/haar bewustzijn wordt aangetast, dan laat de patiënt het masker vallen en houdt de toediening op. Door het inademen van omgevingslucht neemt het effect van Donopa snel af en komt de patiënt weer bij bewustzijn.

Donopa dient bij voorkeur te worden gebruikt bij patiënten die in staat zijn instructies over het gebruik van de apparatuur en het masker te begrijpen en uit te voeren. Bij kinderen en andere patiënten die niet in staat zijn de instructies te begrijpen en uit te voeren, kan Donopa worden toegediend onder supervisie van bekwaam medisch personeel dat de patiënt kan helpen het masker op zijn plaats te houden en dat de toediening actief bewaakt. Bij dergelijke patiënten kan Donopa met een constante gasstroom worden toegediend. Vanwege het verhoogde risico dat de patiënt diep gesedeerd en bewusteloos raakt, mag deze wijze van toediening echter uitsluitend onder gecontroleerde omstandigheden plaatsvinden. Een continue gasstroom mag uitsluitend worden gebruikt in aanwezigheid van bekwaam personeel en met apparatuur beschikbaar voor de behandeling van de gevolgen van een meer uitgesproken sedatie/verlaagd bewustzijn. Altijd wanneer een constante gasstroom wordt gebruikt, dient het risico op remming van beschermende luchtwegreflexen te worden onderkend en dient het personeel voorbereid te zijn op de mogelijke noodzaak van luchtwegverzekering en ademhalingsondersteuning.

Wanneer de toediening is beëindigd, dient de patiënt gedurende ongeveer 5 minuten onder rustige en gecontroleerde omstandigheden te kunnen bijkomen, of zo lang als nodig is tot de mate van alertheid/bewustzijn van de patiënt naar tevredenheid is hersteld.

Gebruik bij de behandeling van pijnlijke ingrepen van korte duur gedurende gynaecologische en urologische chirurgie en procedures.

Toediening van Donopa dient te worden gestart kort voordat het gewenste analgetische effect nodig is. Het analgetische effect wordt na 4 à 5 ademhalingen gezien en bereikt

zijn maximum binnen 2 à 3 minuten. Toediening van Donopa dient gedurende de gehele pijnlijke procedure te worden voortgezet, of zo lang het analgetische effect is gewenst. Nadat toediening/inhalatie is gestaakt, nemen de effecten snel, binnen een paar minuten, af.

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt op de pijnverlichting kan aanvullende analgesie nodig zijn.

Bij gebruik in de tandheelkunde

Er kan gebruik worden gemaakt van een neusmasker of een mond - neus masker, afhankelijk van de wijze van beademen van de patiënt. Voor patiënten wiens handicap het niet toelaat om het masker op zijn plaats te houden, dient het masker zonder grote fysieke beperkingen te worden aangebracht door een zorgverlener.

Na een periode van tenminste 3 minuten kan de procedure worden uitgevoerd; continu bij het gebruik van een neusmasker of gedurende perioden van 20 tot 30 seconden voor het mond - neus masker dat gedurende deze perioden op de neus gedrukt kan worden. Aan het eind van de behandeling wordt het masker verwijderd en moet de patiënt 5 minuten rusten in de stoel

Bij gebruik in de verloskunde

Met inhalatie moet worden begonnen vanaf het begin van de contracties. De bevallende vrouw moet gedurende de contractie normaal ademen en mag niet hyperventileren vanwege het risico van zuurstofgebrek tussen de contracties. De inhalatie wordt onderbroken vanaf het moment dat de pijn vermindert. Tijdens de persweeën mag geen distikstofoxide toegediend worden.

Daar de mogelijkheid bestaat tot zuurstofgebrek tussen de contracties, moet de SaO₂ bij deze indicatie continu worden gecontroleerd.

4.3 Contra-indicaties

Bij inhalatie van Donopa kunnen gasbellen (gasembolie) en met gas gevulde holten uitzetten als gevolg van het grotere diffusievermogen van distikstofoxide. Derhalve is Donopa gecontra-indiceerd in de volgende omstandigheden:

- bij patiënten met klachten of symptomen van pneumothorax, pneumopericard, ernstig emfyseem, gasembolie of hoofdletsel.
- na diepzeeduiken met risico op decompressieziekte (stikstofbellen).
- na een cardiopulmonale bypass met een hart-longmachine of een coronaire bypass zonder hart-longmachine.
- bij patiënten bij wie recent intraoculair gas (bijv. SF₆, C₃F₈) is geïnjecteerd tot het betreffende gas volledig is geabsorbeerd omdat het gasvolume qua druk/volume kan toenemen, met blindheid als gevolg.
- bij patiënten met een ernstig gedilateerd maagdarmkanaal.

Donopa is eveneens gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met hartfalen of hartdisfunctie (bijv. na een hartoperatie) teneinde het risico op verdere verslechtering van de hartfunctie te vermijden.
- bij patiënten die verschijnselen van verwardheid of van verhoogde intracranieële druk vertonen.

- bij patiënten met een verlaagd bewustzijn en patiënten die niet in staat zijn mee te werken en instructies op te volgen, vanwege het risico dat verdere sedatie door distikstofoxide natuurlijke beschermende reflexen aantast.
- bij patiënten bij wie vitamine-B₁₂- of foliumzuurdeficiëntie vastgesteld maar niet behandeld is of bij wie een genetische afwijking van het enzymstelsel, ook in de vroege zwangerschap, betrokken bij het metabolisme van deze vitaminen, is vastgesteld.
- bij patiënten met gelaatsletsel bij wie het gebruik van een gelaatsmasker problemen en/of risico's kan opleveren.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Donopa mag uitsluitend worden toegediend door deskundig personeel met toegang tot geschikte reanimatieapparatuur (zie rubriek 4.2).

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.

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

Waarschuwingen

Bij medisch en paramedisch personeel is verminderde vruchtbaarheid gerapporteerd na herhaalde blootstelling aan distikstofoxide in onvoldoende geventileerde ruimten. Het is momenteel niet mogelijk causaal verband tussen deze gevallen en blootstelling aan distikstofoxide te bevestigen of uit te sluiten.

Het is belangrijk de hoeveelheid distikstofoxide in de omgevingslucht zo klein mogelijk en ruim onder de nationaal vastgestelde grenswaarde te houden.

Ruimten waarin Donopa wordt gebruikt dienen goed te worden geventileerd en/of voorzien te zijn van zuiveringsapparatuur om ervoor te zorgen dat de distikstofoxideconcentratie in de omgevingslucht lager is dan de vastgestelde nationale hygiënische grenswaarden; nationaal vastgestelde grenswaarden moeten altijd worden aangehouden voor het tijdgewogen gemiddelde bij blootstelling gedurende een gehele werkdag (TWA – *time weight value*) en de gemiddelde waarde bij kortdurende blootstelling (STEL – *short term exposure limit*) bij korter durende blootstelling, nationaal vastgestelde waarden moeten altijd opgevolgd worden.

Het gasmengsel mag uitsluitend worden opgeslagen en gebruikt in ruimten met een temperatuur hoger dan 0 °C. Bij lagere temperaturen kunnen de componenten van het gasmengsel van elkaar worden gescheiden met als gevolg toediening van een hypoxisch gasmengsel.

Pediatrische patiënten

Donopa kan worden gebruikt bij kinderen die in staat zijn instructies over het gebruik van de apparatuur op te volgen. Bij de behandeling van jongere kinderen of andere patiënten die niet in staat zijn instructies op te volgen kan gebruik van een constante

gasstroom nodig zijn. Een constante gasstroom mag uitsluitend worden toegediend door medisch personeel dat is opgeleid in het gebruik van het gas en wanneer apparatuur beschikbaar is voor luchtwegverzekering en ademhalingsondersteuning (zie ook rubriek 4.2).

Gebruik van Donopa bij neonaten wordt niet aanbevolen.

Distikstofoxide kan in zeldzame gevallen ademhalingsdepressie veroorzaken bij neonaten. De neonaat moet worden gecontroleerd op mogelijke ademhalingsdepressie wanneer Donopa wordt gebruikt tijdens de bevalling.

Voorzorgsmaatregelen voor het gebruik

Voorkom hyperventilatie aangezien dit tot abnormale bewegingen kan leiden.

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 verdoving.

Omdat Donopa distikstofoxide bevat, kan Donopa de druk in het middenoor en andere met lucht gevulde holten verhogen (zie ook rubriek 4.3).

Bij patiënten die andere centraal werkende geneesmiddelen gebruiken, bijv. morfinederivaten en/of benzodiazepinen, kan gelijktijdige toediening van Donopa resulteren in versterkte sedatie, met daardoor effecten op de ademhaling, de circulatie en beschermende reflexen. Als Donopa bij dergelijke patiënten gebruikt moet worden, dient dit te gebeuren onder supervisie van adequaat opgeleid personeel (zie rubriek 4.5).

De patiënt dient te weten dat hij/zij na afloop van de toediening van Donopa onder goed toezicht moet bijkomen tot de risico's van het gebruik van Donopa zijn afgenomen en de patiënt naar tevredenheid is hersteld. Medisch personeel dient te beoordelen of de patiënt is hersteld.

Nadat toediening van Donopa is beëindigd, wordt het distikstofoxide snel door het bloed aan de alveoli afgestaan. Vanwege snelle wash-outverdunding, een daling van de alveolaire zuurstofconcentratie, kan diffusiehypoxie optreden. Dit kan worden voorkomen door zuurstof toe te dienen.

Distikstofoxide heeft een synergetisch effect op het foliumzuurmetabolisme wanneer het samen met methotrexaat (MTX) wordt toegediend, en dit kan de MTX-tolerantie verminderen. Bij patiënten die MTX gebruiken kunnen alternatieve behandelingsmogelijkheden voor distikstofoxide worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinatie met andere geneesmiddelen

De distikstofoxidecomponent van Donopa interageert op additieve wijze met inhalatieanesthetica en/of andere werkzame stoffen met effecten op het centrale zenuwstelsel (bijv. opiaten, benzodiazepinen en andere psychomimetica). Als gelijktijdig centraal werkende middelen worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met uitgesproken sedatie en onderdrukking van beschermende reflexen. Donopa versterkt het remmende effect van methotrexaat op methioninesynthetase en het foliumzuurmetabolisme.

De pulmonale toxiciteit van werkzame stoffen als bleomycine, amiodaron, furadantine en vergelijkbare antibiotica kan worden versterkt door inhalatie van zuurstof in verhoogde concentraties.

Andere interacties

De distikstofoxidecomponent van Donopa veroorzaakt inactivatie van vitamine B₁₂ (een cofactor van de methioninesynthese), waardoor het foliumzuurmetabolisme wordt verstoord. Daardoor wordt na langdurige toediening van distikstofoxide de DNA-synthese verstoord. Deze verstoringen kunnen resulteren in megaloblastaire beenmergveranderingen, mogelijk polyneuropathie en/of subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg (zie ook rubriek 4.8). Daarom dient toediening van Donopa van beperkte duur te zijn (zie ook rubriek 4.4).

De hoge zuurstoffractie kan pulmonale toxiciteit versterken die veroorzaakt wordt door blootstelling aan stoffen als paraquat, die toxisch voor de long zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen blootgesteld gedurende het 1e kwartaal (meer dan 1000 blootstellingen) duiden niet op malformatieve toxiciteit.

Bovendien is foetale/neonatale toxiciteit niet specifiek in verband gelegd met distikstofoxide tijdens de zwangerschap. Donopa kan derhalve tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Wanneer Donopa vlak voor de bevalling wordt gebruikt, dienen de neonaten te worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over uitscheiding van distikstofoxide in moedermelk. Gezien de zeer korte halfwaardetijd is onderbreking van borstvoeding na kortdurende toediening van distikstofoxide echter niet nodig.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek bij een lage concentratie distikstofoxide ($\leq 1\%$) duidt op een lichte verandering in mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

Het potentiële risico dat geassocieerd is met de chronische blootstelling op de werkplaats kan niet uitgesloten worden (zie sectie 4.4).

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

De distikstofoxidecomponent van Donopa heeft effecten op de cognitieve en psychomotorische functies.

Na kortdurende inhalatie wordt de distikstofoxidecomponent snel uit het lichaam verwijderd. Twintig minuten nadat de toediening is gestaakt, worden zelden duidelijke psychometrische effecten waargenomen, maar de invloed op de cognitieve vermogens kan verscheidene uren aanhouden.

Bij gebruik als enig analgeticum/sedativum worden autorijden en het gebruik van complexe machines niet aanbevolen gedurende minimaal 30 minuten na afloop van de toediening van Donopa en totdat de patiënt zijn/haar initiële mentale toestand herkregen heeft, zoals beoordeeld door de behandelaar.

4.8 Bijwerkingen

Na langdurige of herhaalde blootstelling aan distikstofoxide zijn megaloblastaire anemie en leukopenie gerapporteerd. Bij uitzonderlijk hoge en frequente blootstelling zijn neurologische effecten, zoals polyneuropathie en myelopathie, gerapporteerd. Na eenmalige blootstelling aan distikstofoxide als anestheticum is echter bij patiënten met onontdekte subklinische vitamine-B₁₂-deficiëntie neurologische toxiciteit opgetreden. Substitutiebehandeling dient te worden overwogen bij alle patiënten die mogelijk een vitamine-B₁₂- of foliumzuurdeficiëntie hebben of bij wie klachten of symptomen van door distikstofoxide geïnduceerde effecten op de methioninesynthese zijn ontstaan.

De tabel toont de bijwerkingen van het geneesmiddel geassocieerd met Donopa. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$; inclusief geïsoleerde meldingen), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Megaloblastaire anemie, leukopenie.
Psychische stoornissen	Niet bekend	Psychose, verwardheid, angst. Verslaving.
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, lichthoofdigheid, euforie.
	Soms	Zware vermoeidheid.
	Niet bekend	Polyneuropathie, paraparese en myelopathie, ademhalingsdepressie, hoofdpijn,

		abnormale bewegingen worden soms geobserveerd, voornamelijk bij hyperventilatie, myeloneuropathie, neuropathie, subacute degeneratie van het ruggenmerg. Geeneraliseerde aanvallen.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Gevoel van druk in het middenoor.
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid en braken.
	Soms	Opgeblazen gevoel, toegenomen hoeveelheid gas in de darmen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Aangezien medewerking van de patiënt nodig is om het gasmengsel toe te dienen, is het risico op een overdosis erg klein.

Als de patiënt tijdens het gebruik van Donopa verschijnselen van verminderde alertheid vertoont, niet reageert, niet adequaat op een opdracht reageert of op enigerlei andere wijze verschijnselen van uitgesproken sedatie vertoont, dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt. De patiënt mag geen Donopa meer krijgen totdat zijn/haar bewustzijn geheel is hersteld.

Als de patiënt tijdens het gebruik van Donopa cyanotisch wordt dan moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt, dient zuivere zuurstof te worden toegediend en kan ademhalingsondersteuning nodig zijn.

Overdosering van distikstofoxide en/of een hypoxisch gasmengsel kan ontstaan als de apparatuur aan koude (temperaturen lager dan -5 °C) wordt blootgesteld. Dit kan resulteren in scheiding van het gasmengsel, waardoor de apparatuur een overmatig hoge distikstofoxideconcentratie kan afgeven, met als risico dat een hypoxisch gasmengsel wordt toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige algemene anesthetica, ATC-code: N01AX63.

Distikstofoxide in een concentratie van 50% heeft analgetische effecten, verhoogt de pijngrens voor diverse pijnprikkels, zoals bij het verbinden van wonden en

brandwonden, wondreiniging en hechtingen. De intensiteit van het analgetische effect hangt hoofdzakelijk af van de psychische toestand van de patiënt. Bij deze concentratie (50%) heeft distikstofoxide beperkte analgetische effecten. Bij deze concentraties verschaft distikstofoxide een sederend en kalmerend effect; de patiënt blijft echter bij bewustzijn en reageert gemakkelijk op prikkels, maar met een bepaalde afstandelijkheid ten opzichte van zijn/haar omgeving.

De 50% zuurstofconcentratie (meer dan twee keer zo hoog als de concentratie in de omgevingslucht) garandeert goede oxygenatie en optimale zuurstofsaturatie van het hemoglobine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/distributie/eliminatie

Zowel opname als eliminatie van distikstofoxide vindt uitsluitend via de longen plaats. Vanwege de lage oplosbaarheid van distikstofoxide in bloed en andere weefsels wordt verzadiging van zowel het bloed als het doelorgaan (het CZS) snel bereikt. Deze fysiologische eigenschappen verklaren het snelle intreden van analgesie en het feit dat de effecten van distikstofoxide snel verdwijnen nadat de toediening is gestaakt. Het gas wordt uitsluitend via de ademhaling uitgescheiden; distikstofoxide wordt niet in het menselijk lichaam gemetaboliseerd.

De snelle diffusie van distikstofoxide uit zowel gas als bloed verklaart sommige contra-indicaties en speciale voorzorgsmaatregelen waarmee bij gebruik van distikstofoxide/Donopa rekening gehouden dient te worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Distikstofoxide

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Van langdurige continue blootstelling aan 15% tot 50% distikstofoxide is aangetoond dat dit bij vleermuizen, varkens en apen neuropathie induceert.

Distikstofoxide is teratogeen bij ratten die uitsluitend tijdens zwangerschap herhaaldelijk (dag 6 tot dag 12) en gedurende lange tijd elke dag (24 uur blootstelling per dag) werden blootgesteld aan hoge concentraties ($\geq 50\%$). Chronische blootstelling aan sporenconcentraties distikstofoxide ($\leq 1\%$) heeft echter een negatieve invloed op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten (kleine dosisgerelateerde trend richting een kleine toename van resorpties en afname van levendgeborenen). Bij konijnen en muizen werd geen effect beschreven.

Zuurstof

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. In niet-klinische onderzoeken werden alleen effecten waargenomen bij blootstellingen die afdoende hoger waren dan 50%.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Opslagmaatregelen in verband met het geneesmiddel

Bewaren tussen 0 °C en 50 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Wanneer vermoed wordt dat Donopa onder te koude omstandigheden is bewaard, dienen de cilinders vóór gebruik minimaal 48 uur horizontaal te worden bewaard bij een temperatuur hoger dan +10 °C.

Opslagmaatregelen met betrekking tot gascilinders en gassen onder druk

Uit de buurt van ontvlambaar materiaal houden.

Bij contact met ontvlambaar materiaal kan brand ontstaan.

Niet roken en geen open vuur in de buurt van Donopa.

Niet blootstellen aan grote warmte.

Bij brandgevaar moet de cilinder naar een veilige plaats worden gebracht.

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

Bewaar de cilinder in een afgesloten ruimte die gereserveerd is voor medische gassen.

Met gesloten kranen bewaren en transporteren.

Bescherm de cilinder tegen schokken en vallen.

Inhalatie van dampen kan slaperigheid en duizeligheid veroorzaken.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Stalen of aluminium gascilinder, vuldruk 135 bar:

Gascilinder van 2; 2,7; 5; 10; 15 of 20 liter met kraan met of zonder geïntegreerde drukregelaar.

Stalen of aluminium gascilinder, vuldruk 185 bar:

Gascilinder van 2 of 5 liter met kraan met of zonder geïntegreerde drukregelaar.

Een cilinder die tot 135/185 bar is gevuld, levert bij atmosferische druk en 15 °C ongeveer X kubieke meter gas volgens onderstaande tabel:

Cilinder inhoud (liter)	2 (135 bar)	2,7 (135 bar)	5 (135 bar)	10 (135 bar)	15 (135 bar)	20 (135 bar)	2 (185 bar)	5 (185 bar)
m ³ gas	0,44	0,59	1,1	2,2	3,3	4,4	0,6	1,5

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ruimten waarin Donopa frequent gebruikt wordt, moeten zijn uitgerust met een geschikt reinigingssysteem voor afvalgassen of ventilatiesysteem (zie rubriek 4.4).

Instructies voor gebruik en verwerking

Algemeen

Medicinale gasen mogen uitsluitend voor medicinale doeleinden worden gebruikt.

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

Gebruik nooit olie of vet, ook niet als de kraan van de cilinder slecht draait of de regelaar moeilijk aan te sluiten is. Hanteer kranen en bijbehorende apparatuur met schone, vetvrije (handcrème enz.) handen.

Sluit de apparatuur af bij brand of als de apparatuur niet gebruikt wordt. Bij brandgevaar moeten de cilinders naar een veilige plaats worden gebracht.

Gebruik uitsluitend standaardapparatuur die bedoeld is voor het gasmengsel 50% N₂O/50% O₂.

Controleer of de cilinders verzegeld zijn voordat ze in gebruik worden genomen.

Vorbereiding vóór gebruik

Verwijder vóór gebruik de verzegeling van de kraan en de beschermkap.

Gebruik uitsluitend regelaars die bedoeld zijn voor het gasmengsel 50% N₂O/50% O₂.

Controleer of de snelkoppeling en de regelaar schoon zijn en of de aansluitingen in goede staat zijn.

Gebruik nooit gereedschap voor het aansluiten van een druk/flow-ontspanner die bedoeld is om handmatig te worden aangesloten; gebeurt dat wel dan kan de koppeling beschadigd raken.

Open de kraan van de cilinder langzaam – minstens een halve slag.

Volg de instructies bij de ontspanner altijd op. Controleer op lekkage in overeenstemming met de instructies bij de ontspanner. Probeer lekkage van de kraan of de apparatuur niet zelf te verhelpen, anders dan door het verwisselen van de pakking of de O-ring.

Draai bij lekkage de kraan dicht en koppel de ontspanner los. Als de cilinder blijft lekken, laat de cilinder dan buitenshuis leeglopen. Plak een etiket op defecte cilinders, plaats ze in een ruimte voor claims en stuur ze terug naar de leverancier.

Voor cilinders met een kraan met geïntegreerde ontspanner hoeft geen aparte drukregelaar te worden gebruikt. De kraan met geïntegreerde ontspanner heeft een snelkoppeling voor aansluiting van een 'vraagklep', maar ook een aparte uitlaat voor een constant gasdebiet, waar het debiet kan worden ingesteld van 0-15 l/min.

Gebruik van de gascilinder

Grote gascilinders moeten met een geschikt cilinderkarretje worden getransporteerd. Let er zorgvuldig op dat aangesloten hulpmiddelen niet onopzettelijk losraken.

Roken en open vuur zijn ten strengste verboden in ruimten waar behandeling met Donopa plaatsvindt.

Wanneer de cilinder in gebruik is, moet deze in een geschikte houder zijn vastgezet.

Overweeg de gascilinder te vervangen wanneer de druk in de fles is gedaald tot een waarde waarbij de indicator op de kraan zich in het gele gebied bevindt.

Wanneer in de gascilinder nog maar een kleine hoeveelheid gas over is, moet de kraan van de cilinder worden dichtgedraaid. Het is belangrijk om een kleine hoeveelheid druk in de cilinder achter te laten om het binnendringen van verontreinigingen te voorkomen.

Na gebruik moet de kraan handvast worden dichtgedraaid. Laat de druk uit de ontspanner of de aansluiting ontsnappen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SOL SpA
via Borgazzi, 27
20900 Monza
Italië

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

RVG 109415

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juni 2012

Datum van laatste verlenging: 6 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3 en 4.4: 4 november 2022