SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lachgas Messer 100% v/v medicinaal gas, vloeibaar gemaakt

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Distikstofoxide 100% (v/v).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, vloeibaar gemaakt.

Kleurloos gas met een iets zoete smaak en geur. Distikstofoxide is ook kleurloos in zijn vloeibare vorm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Distikstofoxide wordt vaak gebruikt als mengsel met zuurstof:

- inductie en onderhoud van algemene uitgebalanceerde anesthesie in combinatie met andere anesthetica
- Kortdurende analgesie en/of verdoving in situaties met milde tot matige pijn waar snelle werking en snelle uitwerking van pijnstilling en/of verdoving gewenst zijn

Distikstofoxide is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 maand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Distikstofoxide **dient alleen te worden toegediend door gekwalificeerd personeel**, dat getraind is in het toedienen van dit geneesmiddel met behulp van adequate apparatuur. Voordat het wordt toegediend met de geïnhaleerde lucht dient distikstofoxide te worden omgezet in zijn gasvorm, bij voorkeur met behulp van daarvoor bestemde apparatuur (bijv. neuskatheter of gezichtsmasker). Distikstofoxide dient alleen te worden toegediend waar adequate apparatuur beschikbaar is om onmiddellijk een open luchtweg zeker te stellen en om, indien nodig, in een noodgeval cardiopulmonale resuscitatie te beginnen.

<u>Dosering</u>

Algehele anesthesie
Distikstofoxide als enig anestheticum is gewoonlijk niet sterk genoeg voor chirurgische anesthesie en dient daarom indien gebruikt voor algehele anesthesie te worden gecombineerd met andere anesthetica.

Wanneer gebruikt voor algehele anesthesie wordt distikstofoxide gewoonlijk gebruikt in concentraties tussen 35 - 70% in mengsels met zuurstof en indien nodig met andere anesthetica (zie rubriek 4.1). De concentratie van ingeademde zuurstof mag niet minder dan 30% zijn. Bij patiënten met een verstoorde alveolaire zuurstofopname moet de concentratie van ingeademde zuurstof worden verhoogd.

Distikstofoxide dient niet te worden toegediend in concentraties van meer dan 70% zodat een veilige zuurstoffractie kan worden gegarandeerd.

Distikstofoxide heeft een additief effect in combinatie met de meeste andere anesthetica (zie rubriek 4.5). De effecten van distikstofoxide indien gegeven als een enkel middel zijn niet afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, maar wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met andere anesthetica heeft het mengsel gewoonlijk een verhoogd effect op oudere patiënten in vergelijking met jongere.

Na algehele anesthesie met distikstofoxide bestaat er een welbekend risico op hypoxie (diffusiehypoxie). Daarom wordt toediening van supplementaire zuurstof en monitoren van de zuurstofverzadiging aanbevolen tot de patiënt wakker is.

Analgesie, bewuste sedatie
Distikstofoxide in concentraties van maximaal 50 - 60% verlicht pijn, sedeert en vermindert agitatie, maar gewoonlijk zonder de mate van bewustzijn of het vermogen te reageren op praten te beïnvloeden. Ademhaling, bloedsomloop en beschermende reflexen blijven normaal gehandhaafd bij deze concentraties.

Distikstofoxide produceert dosisafhankelijke pijnverlichtende en sederende effecten en heeft dosisafhankelijke effecten op cognitieve functies.

Pediatrische patiënten
Het effect van distikstofoxide gegeven als een enkel middel is niet leeftijdsafhankelijk, doses zijn zoals voor volwassenen.
Gegevens met betrekking tot het gebruik van distikstofoxide bij zuigelingen zijn schaars en ondersteunen het gebruik in zuigelingen niet (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening
Distikstofoxide dient te worden gegeven door middel van inhalatie (hetzij spontane ademhaling door de patiënt of gecontroleerde ventilatie).

Distikstofoxide dient in combinatie met zuurstof te worden gegeven, met behulp van speciale apparatuur die een mengsel van distikstofoxide en zuurstof kan afgeven. Deze apparatuur dient zuurstofconcentratiemonitoring en alarmfaciliteiten te omvatten zodat geen hypoxisch gasmengsel (FiO_2 <30%) wordt toegediend.

Distikstofoxide dient niet langer dan 12 uur per keer of herhaald te worden toegediend zonder te monitoren op hematologische effecten (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over verwerking van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Tijdens inhalatie van distikstofoxide kunnen gasbellen (gasembolie) en omsloten, met gas gevulde ruimten uitzetten als gevolg van de verhoogde diffusiviteit van distikstofoxide. Als gevolg daarvan is het gebruik van distikstofoxide gecontra-indiceerd in de volgende omstandigheden:
- bij patiënten met symptomen van pneumothorax of gasembolie,
- na duiken (met het bijkomende risico op decompressieziekte),
- na extracorporale circulatie met behulp van een hart-longmachine,
- bij ernstig craniaal letsel,
- na intra-oculaire injectie van gas (bijv. SF_6, C_3F_8), in verband met het risico op de verhoogde druk in het oog waardoor oogletsel wordt veroorzaakt.

Bovendien mag distikstofoxide niet worden toegediend aan patiënten met de volgende ziekten/symptomen/aandoeningen:

- bij patiënten met tekenen van intestinale obstructie (ileus) in verband met het risico op bijkomende intestinale dilatatie.
- uitgesproken verwardheid, veranderd bewustzijn of andere tekenen die verband zouden kunnen houden met verhoogde intracraniale druk, aangezien deze druk verder verhoogd zou kunnen worden door distikstofoxide.
- verminderd bewustzijn en/of vermogen te kunnen meewerken wanneer distikstofoxide wordt gebruikt voor het verlichten van pijn, vanwege het risico op remming van beschermende reflexen.
- bij patiënten met gediagnosticeerd maar onbehandeld vitamine B_{12}-tekort (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met ernstige longdeficiëntie, hartfalen of ernstige hartfunctiestoornis (bijv. na hartchirurgie) dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van distikstofoxide en dient hun long- en cardiovasculaire conditie nauwlettend te worden gemonitord tijdens de behandeling. Het licht myocard-onderdrukkend effect kan verdere verslechtering van de hartfunctie veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die lijden aan oorproblemen aangezien de druk in het middenoor toeneemt tijdens behandeling met distikstofoxide.

Distikstofoxide dient niet gedurende lange perioden te worden gebruikt, bijv. voor sedatie bij intensive care, in verband met het mogelijke risico op het beïnvloeden van vitamine B_{12}.
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 beenberg, myeloneuropathie en subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg. Distikstofoxide mag niet worden gebruik 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.

Het effect op DNA-synthese is de reden voor de foetale letsels die bij dierstudies werden opgemerkt.

Het meten van vitamine B_{12}-serumspiegels dient overwogen te worden alvorens distikstofoxide te gebruiken voor anesthesie bij patiënten die het risico lopen op vitamine B_{12}-tekort. Mensen die risico lopen omvatten ouderen, mensen met een slecht of vegetarisch dieet en mensen met een voorgeschiedenis van anemie. Vitamine B_{12} dient te worden aangevuld bij die patiënten voordat distikstofoxide kan worden toegediend (zie rubriek 4.3).

Hogere concentraties van distikstofoxide (>50%) kunnen beschermende reflexen en het bewustzijnsniveau beïnvloeden. Concentraties van meer dan 60-70% veroorzaken vaak bewusteloosheid en het risico op verstoorde beschermende reflexen neemt toe.

Distikstofoxide dient niet te worden gebruikt tijdens laserchirurgie van de luchtwegen in verband met het risico op explosieve verbranding.

Na algehele anesthesie waarin een hoge concentratie van distikstofoxide is gebruikt, is er een welbekend risico op hypoxie (diffusiehypoxie) dat niet alleen wordt veroorzaakt door het alveolaire gasmengsel maar ook door een reflexieve respons op hypoxie, hypercapnie en hypoventilatie. Toediening van supplementair zuurstof en monitoring van zuurstofsaturatie door middel van pulsoximetrie wordt geadviseerd na algehele anesthesie tot de patiënt wakker is.

Patiënten dienen te worden geadviseerd voorafgaand aan toediening van distikstofoxide geen alcohol te drinken aangezien alcohol de effecten van narcotica versterkt.

Bij het gebruik van distikstofoxide bestaat een algemeen risico op verslaving.
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.

Chronische blootstelling aan lage distikstofoxideconcentraties is geïmpliceerd als een mogelijk gevaar voor de gezondheid. Verminderde vruchtbaarheid bij medisch en paramedisch personeel werd gerapporteerd na herhaalde blootstelling aan distikstofoxide in slecht geventileerde ruimten. Op dit moment is het niet mogelijk te concluderen of er een causale relatie bestaat tussen chronische blootstelling aan lage distikstofoxideconcentraties en ongeacht welke ziekte, maar het is ook niet mogelijk de mogelijkheid van een verband tussen een dergelijke chronische blootstelling en het risico op de ontwikkeling van tumoren of andere chronische ziekten, verminderde vruchtbaarheid, spontane abortus en/of foetale misvormingen volledig uit te sluiten. Op dit moment zijn er hygiënische grenswaarden waarvan wordt beschouwd dat er (zelfs bij chronische blootstelling) geen gevaar voor de gezondheid bestaat. De grenswaarde voor een niet-gevaarlijke omgeving met betrekking tot distikstofoxide wordt op dit moment gezien als een gemiddelde waarde tijdens een acht uur durende werkcyclus die onder de 25-100 ppm ligt (TWA-waarde onder de 25-100 ppm = 0,0025-0,01%). Ruimten waarin Lachgas Messer wordt gebruikt, dienen voldoende geventileerd te worden en/of voorzien te zijn van ontluchtingsfaciliteiten (zie rubriek 6.6).
De doelstelling dient een goede werkomgeving met zo laag mogelijke distikstofoxideconcentraties conform lokale voorschriften te zijn.

Bij dierstudies leidde gecombineerde toediening van distikstofoxide en ketamine tot een verhoogde neurotoxiciteit in vergelijking met de toediening van slechts één van de stoffen (zie rubriek 4.5 en 5.3). De relevantie van deze gegevens bij dieren met betrekking tot het medische gebruik bij mensen is niet bekend.

<u>Pediatrische patiënten</u>
Het gebruik in zuigelingen (te vroeg geboren of voldragen) wordt afgeraden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinatie met anesthetica/sedativa en analgetica:
Distikstofoxide geeft op additieve wijze interactie indien gecombineerd met andere inhalatie-anesthetica. Het geeft ook interactie met intraveneuze anesthetica en/of andere werkzame stoffen die van invloed zijn op het centrale zenuwstelsel (bijv. opiaten, benzodiazepinen en andere psychomimetica).

Het combineren van het toedienen van distikstofoxide met andere inhalatie-anesthetica resulteert in een verhoogde opname van deze gassen (tweede gaseffect). Deze interacties hebben duidelijke klinische

effecten, waardoor de behoefte aan andere geneesmiddelen die worden gecombineerd met distikstofoxide wordt verminderd. De combinatie produceert gewoonlijk minder cardiovasculaire en respiratoire depressie en verbetert/versnelt het optreden.

Het gebruik van opioïden in hoge doses, zoals fentanyl, met distikstofoxide kan resulteren in een daling in de hartslag en het hartminuutvolume.

Distikstofoxide versterkt het effect van methotrexaat op het folaatmetabolisme.

Bij dierstudies leidde gecombineerde toediening van distikstofoxide en ketamine tot een verhoogde neurotoxiciteit in vergelijking met de toediening van slechts één van de stoffen (zie rubriek 4.4 en 5.3). De relevantie van deze gegevens met betrekking tot dieren voor het medische gebruik in mensen is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een groot aantal gegevens van zwangere vrouwen blootgesteld tijdens het 1ste trimester (méér dan 1000 resultaten) geeft geen malformatieve toxiciteit aan. Bovendien wordt foetale of neonatale toxiciteit niet specifiek in verband gebracht met blootstelling aan distikstofoxide tijdens de zwangerschap. Bijgevolg kan Lachgas Messer gebruikt worden tijdens de zwangerschap wanneer klinisch nodig. In zeldzame gevallen kan distikstofoxide respiratoire depressie veroorzaken bij zuigelingen.

Bij gebruik kort voor de bevalling dient de neonaat te worden gemonitord voor respiratoire depressie.

Borstvoeding
Hoewel er geen gegevens met betrekking tot uitscheiding van distikstofoxide in moedermelk beschikbaar zijn, is op basis van zijn snelle eliminatie uit de circulatie via uitwisseling via de longen en slechte oplosbaarheid in bloed en weefsel, significante orale inname met de melk door de zuigeling niet waarschijnlijk. Onderbreking van borstvoeding is niet nodig na kortstondig gebruik.

Vruchtbaarheid
Dierstudies hebben nadelige effecten aangetoond op de voortplantingsorganen en op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).
Een potentieel risico verbonden aan 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

Distikstofoxide heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, aangezien het zowel de cognitieve als psychomotorische functies beïnvloedt. Het wordt snel geëlimineerd, nadat toediening wordt gestaakt. Desondanks, als extra veiligheidsmaatregel, dienen autorijden, het bedienen van machines of andere activiteiten die veeleisend zijn in termen van psychomotorische functies te worden vermeden gedurende een redelijke tijd na blootstelling. Patiënten moeten naar mening van de behandelend medisch beroepsbeoefenaar zijn teruggekeerd naar hun aanvankelijke mentale toestand voordat zij een voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden ingedeeld volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. Frequentiecategorieën worden gedefinieerd in overeenstemming met de volgende conventies:
Zeer vaak (≥ 1/10),
Vaak (≥ 1/100, < 1/10),
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100),
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000),
Zeer zelden (<1/10.000),
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klasse	**Vaak** (≥1/100, < 1/10)	**Soms** (≥1/1.000, < 1/100)	**Zelden** (≥1/10.000, < 1/1.000)	**Zeer zelden** (<1/10.000)	**Niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen					Megaloblastische anemie[1], leukopenie[1]
Psychische stoornissen		Euforie[1,2], agitatie[1,2]	Angst[1,2], hallucinatie[1,2]		Verslaving[1,2,3]
Zenuwstelsel-aandoeningen		Vertigo[1,2], hoofdpijn[1,2]			Neuropathie[1,2,3], myelopathie[1], myeloneuropathie[1,2,3], subacute degeneratie van het ruggenmerg[1,2,3], gegeneraliseerde aanvallen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Gevoel van druk in het middenoor[1,2]			
Hart-aandoeningen		Bradycardie[1,2]			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid[1, 2], braken[2]	Opgeblazen gevoel[1,2], verhoogd gasvolume in de ingewanden[1,2]			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Duizeligheid[2, 3], gevoel van intoxicatie[2, 3]			Maligne hyperthermie[1]	

[1] Bij gebruik van distikstofoxide als deel van algehele anesthesie.
[2] Bij gebruik van distikstofoxide als deel van analgesie.
[3] Bij gebruik van distikstofoxide als enkel middel.

Bij vermoedelijk of bevestigd vitamine B_{12}-tekort of waar symptomen compatibel met verminderde methioninesynthetase optreden, dient substitutie van vitamine B te worden gegeven om het risico op

nadelige tekenen/symptomen in verband met remming van methioninesynthetase zoals leukopenie, megaloblastische anemie, myelopathie of neuropathie (zie rubriek 4.3 en 4.4) tot een minimum te beperken.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
Symptomen van een overdosering van distikstofoxide zijn zuurstofdeficiëntie (hypoxie) cardiovasculaire depressie, agitatie en somnolentie tot/tot aan bewusteloosheid.

Reversibele neurologische toxiciteit en megaloblastische veranderingen in het beenmerg zijn ook opgemerkt na uitzonderlijk langdurige inhalatie (meer dan 6 uur achter elkaar).

Behandeling
Bij het optreden van hypoxemie als gevolg van excessieve distikstofoxideconcentratie, dient de concentratie te worden verminderd of toediening te worden gestaakt. Het zuurstofgehalte dient te worden verhoogd en aangepast zodat de patiënt weer adequate zuurstofverzadiging verkrijgt.

Wanneer de patiënt tijdens het gebruik van distikstofoxide in analgetische concentraties tekenen van verminderde alertheid vertoont, niet adequaat reageert op een instructie of op bepaalde andere manieren tekenen van duidelijke sedatie vertoont, dient de toediening te worden gestaakt en dient de patiënt "frisse lucht" in te ademen en/of indien nodig extra zuurstof te ontvangen.

Monitoren door middel van pulsoximetrie wordt aanbevolen, tot de patiënt weer bij bewustzijn en niet langer hypoxisch is. De patiënt dient pas weer distikstofoxide te ontvangen nadat volledig bewustzijn is hersteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anesthetica, algehele, overige algemene anesthetica, ATC-code: N01AX13.

Werkingsmechanisme
Beschikbare gegevens geven aan dat distikstofoxide zowel directe als indirecte effecten op de transmissie van een aantal neurotransmitters, zowel in de hersenen als het ruggenmerg, heeft. Het effect op het endorfinestelsel in het gehele CZS is waarschijnlijk één van de meer centrale mechanismen die onderliggend zijn aan de analgetische effecten. Resultaten hebben ook aangetoond dat distikstofoxide de werkzaamheid van noradrenaline beïnvloedt in de posterieure hoorn van het ruggenmerg en dat de analgetische effecten ervan in enige mate afhankelijk zijn van spinale remming.

Farmacodynamische effecten
Distikstofoxide is een gas met sterk analgetische en licht narcotische effecten. Distikstofoxide heeft dosisafhankelijke effecten op sensorische en cognitieve functies die starten bij 15%. Concentraties van

meer dan 60-70% veroorzaken bewusteloosheid. Distikstofoxide heeft dosisafhankelijke analgetische eigenschappen die klinisch waarneembaar zijn op eindexpiratoire concentraties rond de 20%.

Verdere farmacodynamische effecten zijn vaak afhankelijk van de co-medicatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Distikstofoxide wordt toegediend door middel van inhalatie. De absorptie ervan is afhankelijk van de drukgradiënt tussen geïnhaleerd gas en het bloed dat door geventileerde alveolaire delen stroomt.

Distributie
De distributie in verschillende lichaamsweefsels is afhankelijk van de oplosbaarheid van distikstofoxide in deze weefsels. De lage oplosbaarheid in bloed en andere weefsels veroorzaakt een snel equilibrium tussen de geïnhaleerde en uitgeademde distikstofoxideconcentratie. Distikstofoxide verzadigt het bloed snel en bereikt equilibrium sneller dan andere op dit moment beschikbare inhalatie-anesthetica.

Biotransformatie en eliminatie
Distikstofoxide wordt niet gemetaboliseerd, maar elimineert onveranderd door middel van uitademing. Eliminatie is afhankelijk van de longbloedstroom en alveolaire ventilatie. De eliminatietijd nadat toediening van distikstofoxide is gestopt, komt overeen met de saturatietijd. In verband met de lage oplosbaarheid ervan in bloed en ander weefsel, zijn zowel opname als eliminatie snel.

Minieme hoeveelheden distikstofoxide worden door de huid en het darmkanaal geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel duiden niet op andere risico's voor mensen dan die reeds werden beschreven in de klinische rubrieken of die hieronder worden vermeld.

Van langdurige voortdurende blootstelling aan 15% tot 50% distikstofoxide is aangetoond dat het neuropathie in fruitvliegjes, varkens en apen induceert. Gecombineerde toediening van distikstofoxide en ketamine gedurende 3 uur bij ratten leidde tot een verhoogde neurotoxiciteit in vergelijking met de toediening van slechts één van de stoffen.

Teratogene effecten van distikstofoxide zijn opgemerkt bij ratten na chronische blootstelling aan hoge concentraties. Drachtige ratten die worden blootgesteld aan hoge distikstofoxideconcentraties gedurende lange tijdsperioden vertoonden een hogere incidentie van foetaal verlies, verminderde foetale groei, misvormingen van de ribben en wervels en situs inversus. Studies bij knaagdieren toonden nadelige effecten op de voortplantingsorganen. Chronische blootstelling aan spoorconcentraties distikstofoxide (≤1%) tast de vruchtbaarheid aan bij mannelijke en vrouwelijke ratten (lage dosisafhankelijke tendens tot geringe toename van resorpties en verlaging van de levendgeborenen).
Er is geen effect beschreven bij konijnen en muizen.

De hierboven beschreven bijwerkingen werden gezien bij hoge voortdurende doses die niet representatief zijn voor het kortstondige klinische gebruik van distikstofoxide bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er dient rekening gehouden te worden met de oxiderende aard van distikstofoxide, met name wanneer distikstofoxide wordt gebruikt bij aerosoltherapie samen met oxiderende stoffen of gemakkelijk oxideerbare geneesmiddelen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere medicinale gassen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- De gascilinder moet worden bewaard in een goed geventileerde, voor medicinaal gas gereserveerde ruimte.
- Bewaren beneden 50°C.
- De cilinder niet blootstellen aan excessief zonlicht en temperatuurveranderingen.
- Zorg ervoor dat hittebronnen of vlammen niet in de buurt van de gascilinder komen.
- Niet roken in de buurt van de gascilinder.
- Zorg ervoor dat zeer brandbare producten niet in de buurt van de gascilinder worden bewaard.
- Voorzichtig hanteren: Zorg ervoor dat de gascilinders niet vallen of blootgesteld worden aan schokken.
- Sla gascilinders in verticale positie op; gascilinders met een bolle onderkant moeten verticaal in een krat worden bewaard.
- Gascilinders die een ander type gas bevatten of een andere samenstelling bevatten, moeten afzonderlijk worden opgeslagen.
- Sla volle en lege gascilinders afzonderlijk op.
- De ventielen zijn voorzien van een breekschijf om te voorkomen dat de cilinder barst wanneer de druk in de cilinder te hoog wordt. De breekschijf kan falen wanneer de temperatuur te hoog is. Hierdoor zal de volledige inhoud van de cilinder vrijkomen. Ga in dit geval de opslagruimte niet binnen en ventileer de ruimte goed, totdat deze veilig voor gebruik wordt verklaard door een expert.
- Sla op en transporteer met de ventielen gesloten en, indien gebruikt, met de beschermdop en kap op zijn plaats.
- Transport dient plaats te vinden in overeenstemming met de internationale voorschriften voor het transport van gevaarlijke goederen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lachgas Messer is verpakt in van staal gemaakte gascilinders. De schouder van de gascilinder is gemarkeerd in blauw (distikstofoxide). De romp van de gascilinder is wit (medicinaal gas).

Watercapaciteit van de gascilinder [l]	Volume van vloeibaar distikstofoxide [kg]	Equivalente hoeveelheid van gasvormig distikstofoxide in m^3 bij 1 atm en 15°C
0,4	0,3	0,162
2	1,5	0,81
10	7,5	4,05
27	20	10,8
40	30	16,2
50	37,5	20,25
Kaders 8 x 50	300	162,0
Kaders 14 x 40	420	226,8
Kaders 12 x 50	450	243,0
Kaders 14 x 50	525	283,5

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verenigbaarheid
Medicinaal distikstofoxide mag alleen worden gemengd met lucht, medicinaal zuurstof en gehalogeneerde inhalatie-anesthetica (zoals halothaan, enfluraan, isofluraan, sevofluraan, desfluraan).

- Alleen gascilinders die oorspronkelijk zijn gevuld door de fabrikant dienen voor medische behandeling te worden gebruikt.
- Gebruik alleen apparatuur die bestemd is voor gebruik met medicinaal gas.
- Voor toediening van gas bij een behandeling moeten de cilinders in verticale positie staan.
- Distikstofoxide kan ervoor zorgen dat gloeiende of smeulende materialen plotseling ontsteken; daarom is het verboden te roken of open vuur in de buurt van een gascilinder te hebben.
- Distikstofoxide is een niet-toxisch gas dat een brand zal aanwakkeren. Het is zwaarder dan lucht. Het kan explosieve mengsels vormen in combinatie met ontvlambare anesthetische gassen of dampen, zelfs wanneer er geen zuurstof aanwezig is.
- Distikstofoxide dient niet te worden gebruikt tijdens laserchirurgie aan de luchtwegen.
- Er bestaat een risico op verstikking wanneer distikstofoxide ongecontroleerd vrijkomt, aangezien N_2O zwaarder is dan lucht.
- Alle leidingen en ventielen moeten vrij van olie of vet worden gehouden, evenals lotions, gels en reinigingsmiddelen.
- Na gebruik dient de cilinder stevig gesloten te worden. Hef de druk op de regelaar of aansluiting op.
- Zorg ervoor dat een restdruk van 10 bar in de cilinders wordt gehandhaafd om verontreiniging te vermijden en het navulvermogen van de cilinder te garanderen.

Distikstofoxide dient alleen te worden gebruikt in ruimten met adequate ventilatie en/of ontluchtingsfaciliteiten om hoge distikstofoxide gasconcentraties in de omgevingslucht te vermijden. De luchtkwaliteit dient overeen te komen met lokale voorschriften en blootstelling aan distikstofoxide op het werk dient onder nationaal bepaalde hygiënische grenzen te blijven.

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

Messer Belgium N.V.
Nieuwe Weg 1
B-2070 Zwijndrecht
België

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

RVG 111763

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 april 2013
Datum van laatste verlenging: 28 februari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 2 september 2026