

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Actynox, 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)	50% v/v

bij een druk van 185 bar (15°C)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, samengeperst
Kleurloos, reukloos gas

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Actynox is geïndiceerd voor de behandeling van een kortdurende pijntoestand met lichte tot gematigde intensiteit wanneer snelle analgetische werking en uitwerking gewenst zijn. Actynox is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 maand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De toedieningsduur van Actynox wordt bepaald door de medische procedure, die van korte duur dient te zijn. De toediening van Actynox dient zo kort mogelijk te zijn.

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

Pediatrische patiënten

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

De veiligheid en de werkzaamheid van Actynox bij kinderen jonger dan 1 maand werd niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Actynox mag uitsluitend worden toegediend door personeel met kennis van het gebruik van het product. Toediening van Actynox dient uitsluitend plaats te vinden onder supervisie van en met instructie door personeel dat bekend is met de apparatuur en de effecten van het product. Actynox mag uitsluitend worden toegediend wanneer de

mogelijkheid tot zuurstoftoediening en reanimatieapparatuur direct beschikbaar zijn.

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

Actynox wordt bij zelfstandig ademende patiënten toegediend door middel van inhalatie via een gelaatsmasker.

Toediening van Actynox 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 Actynox 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 endotracheale slangen wordt niet aanbevolen. Als Actynox moet worden gebruikt bij patiënten die via een endotracheale tube ademen, dient de toediening uitsluitend te gebeuren door medisch personeel dat is geschoold in toediening van anestetica.

Toediening van Actynox dient te worden gestart kort voordat het gewenste analgetische effect nodig is. Het analgetische effect treedt op na 4-5 ademhalingen en bereikt zijn maximale niveau binnen 2-3 minuten. Toediening van Actynox dient gedurende de gehele pijnlijke ingreep te worden voortgezet, of zolang het analgetische effect gewenst is. Na stopzetting van de toediening/inhalatie neemt de werking snel, binnen een paar minuten, af.

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

Idealiter dient de patiënt het masker vast te houden waardoorheen Actynox wordt toegediend. De patiënt dient te worden geïnstrueerd het masker tegen 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 de patiënt door welke oorzaak dan ook meer Actynox krijgt dan nodig is en zijn/haar bewustzijn wordt aangetast, dan zal de patiënt het masker laten vallen en houdt de toediening op. Door het inademen van omgevingslucht neemt het effect van Actynox snel af en zal de patiënt weer bij bewustzijn komen.

Actynox dient bij voorkeur te worden gebruikt bij patiënten die in staat zijn de gebruiksinstructies voor de apparatuur en het masker te begrijpen en uit te voeren.

Bij kinderen of andere patiënten die niet in staat zijn de instructies te begrijpen en uit te voeren, kan Actynox worden toegediend onder supervisie van deskundig medisch personeel dat de patiënt kan helpen het masker op zijn plaats te houden en de toediening actief bewaakt. Bij dergelijke patiënten kan Actynox met een constante

gasstroom worden toegediend. Vanwege het verhoogde risico dat de patiënt diep geseedeerd en bewusteloos raakt, mag deze wijze van toediening echter uitsluitend onder gecontroleerde omstandigheden plaatsvinden. Een continue gasstroom mag uitsluitend worden toegepast in aanwezigheid van deskundig personeel en met apparatuur beschikbaar voor behandeling van de gevolgen van een meer uitgesproken sedatie/verlaagd bewustzijn. Wanneer een constante gasstroom wordt gebruikt, dient het potentiële risico op remming van beschermende ademhalingsreflexen te worden onderkend en dient men voorbereid te zijn op de noodzaak van het vrijhouden van de luchtweg en het bieden van ademhalingsondersteuning.

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

4.3 Contra-indicaties

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

- bij patiënten met klachten of symptomen van pneumothorax, pneumopericard, ernstig emfyseem, gasembolie of hoofdletsel.
- na diepzeeduiken met het 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 in druk/volume kan toenemen, met blindheid als gevolg.
- bij patiënten met een ernstig gedilateerd maagdarmkanaal.

Actynox is eveneens gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met hartfalen of hartfunctiestoornis (bijv. na een hartoperatie) teneinde het risico op verdere verslechtering van de hartfunctie te vermijden.
- bij patiënten die tekenen 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 de natuurlijke beschermende reflexen aantast.
- bij patiënten bij wie vitamine-B₁₂- of foliumzuurdeficiëntie is vastgesteld maar niet behandeld, of bij wie een genetische afwijking van het enzymstelsel dat betrokken is bij het metabolisme van deze vitamines, is vastgesteld.
- bij patiënten met gelaatsletsel bij wie het gebruik van een gelaatsmasker problemen of risico's kan opleveren.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

De mogelijkheid van geneesmiddelmisbruik dient te worden onderkend.

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.

Waarschuwingen

Bij medisch en paramedisch personeel is verminderde vruchtbaarheid gemeld na herhaalde blootstelling aan distikstofoxide in onvoldoende geventileerde ruimten. Het is momenteel niet mogelijk een 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 Actynox wordt gebruikt dienen goed te worden geventileerd en/of voorzien te zijn van zuiveringsapparatuur zodat de distikstofoxideconcentratie in de omgevingslucht lager is dan de vastgestelde nationale hygiënische grenswaarden; nationaal vastgestelde waarden moeten altijd worden aangehouden voor de gemiddelde waarde over een werkdag (TWA – tijdgewogen gemiddelde) en de gemiddelde waarde gedurende kortdurende blootstelling (STEL – korte-termijnblootstellingslimiet).

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, wat kan leiden tot de toediening van een hypoxisch gasmengsel.

Pediatrische patiënten

Actynox kan worden gebruikt bij kinderen die in staat zijn om instructies voor 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 om de luchtweg veilig te stellen en om kunstmatige beademing toe te passen (zie ook rubriek 4.2.).

De veiligheid en werkzaamheid van Actynox bij kinderen jonger dan 1 maand zijn niet vastgesteld.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

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. Daarom dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Actynox bij risicopatiënten, namelijk patiënten met een verminderde in- of opname van vitamine B₁₂ en/of foliumzuur of met een genetische afwijking in het enzymstelsel betrokken bij het metabolisme van deze vitaminen, evenals patiënten met verminderde immunologische weerstand. Indien nodig dient een substitutiebehandeling met vitamine B₁₂/foliumzuur te worden overwogen.

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.

Doordat Actynox distikstofoxide bevat, kan het de druk in het middenoor en andere met lucht gevulde holten doen toenemen (zie ook rubriek 4.3.)

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

De patiënt dient te worden geïnstrueerd dat hij/zij na beëindiging van de toediening van Actynox onder adequaat toezicht moet bijkomen tot de potentiële risico's van het gebruik van Actynox zijn afgenomen en de patiënt naar tevredenheid is hersteld. Het herstel van de patiënt dient door medisch personeel te worden beoordeeld.

Na beëindiging van de toediening van Actynox diffundeert distikstofoxide snel van het bloed naar de alveoli. Door de snelle 'wash-out' verdunning kan een verlaging van de alveolaire zuurstofconcentratie, diffusiehypoxie, optreden. Dit kan worden voorkomen door toediening van zuurstof.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinatie met andere geneesmiddelen

De distikstofoxidecomponent van Actynox interageert op additieve wijze met inhalatieanesthetica en/of andere werkzame stoffen die inwerken op het centrale zenuwstelsel (bijv. opiaten, benzodiazepinen en andere psychomimetica). Als gelijktijdig centraal werkende middelen worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico op uitgesproken sedatie en onderdrukking van beschermende reflexen.

Actynox versterkt het remmende effect van methotrexaat op methionine synthase 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 Actynox veroorzaakt inactivatie van vitamine B₁₂ (een cofactor van de methioninesynthese), waardoor het foliumzuurmetabolisme wordt verstoord. Hierdoor wordt na langdurige toediening van distikstofoxide de DNA-synthese verstoord. Deze verstoringen kunnen leiden tot megaloblastaire beenmergveranderingen en mogelijk polyneuropathie en/of subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg (zie ook rubriek 4.8). Daarom dient toediening van Actynox van beperkte duur te zijn (zie ook rubriek 4.4).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duidt erop dat Actynox niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Actynox kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dit klinisch nodig is.

Het wordt aanbevolen om het gebruik van Actynox te vermijden gedurende de eerste twee trimesters van de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Actynox kan worden gebruikt tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven, maar dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van de borstvoeding zelf.

Vruchtbaarheid

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

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

Het bestanddeel distikstofoxide in Actynox heeft effecten op de cognitieve en psychomotorische functies.

Na kortdurende inhalatie wordt de distikstofoxide snel uit het lichaam verwijderd. Twintig minuten na beëindiging van de toediening worden er zelden nog duidelijke psychomotorische effecten waargenomen; de invloed op de cognitieve vermogens kan echter enkele uren aanhouden.

Bij gebruik als enig analgeticum/sedativum worden het besturen van motorvoertuigen en het bedienen van complexe machines niet aanbevolen gedurende minimaal 30

minuten na beëindiging van de toediening van Actynox en totdat de mentale toestand van de patiënt is genormaliseerd zoals beoordeeld door de behandelende beroepsbeoefenaar.

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. Bij patiënten met niet-gediagnosticeerde subklinische vitamine-B₁₂-deficiëntie is echter al neurologische toxiciteit opgetreden na een eenmalige blootstelling aan distikstofoxide voor anesthesie. Substitutiebehandeling moet worden overwogen in alle gevallen van een vermoede vitamine-B₁₂- of folaatdeficiëntie of wanneer klachten of symptomen van door distikstofoxide geïnduceerde effecten op de methioninesynthese zijn opgetreden.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): Duizeligheid, lichthoofdigheid, euforie.

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$): Zware vermoeidheid.

Zeer zelden ($< 1/10000$): Paraparese.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Ademhalingsdepressie, hoofdpijn, myeloneuropathie, neuropathie, subacute degeneratie van het ruggenmerg, gegeneraliseerde aanvallen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): Misselijkheid en braken

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$): Opgeblazen gevoel, toegenomen hoeveelheid gas in de darmen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$): Gevoel van druk in het middenoor.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Megaloblastaire anemie, leukopenie.

Psychische stoornissen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Psychose, verwardheid, angst, verslaving.

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 voor de toediening van het gasmengsel medewerking van de patiënt nodig is, is het risico van een overdosering erg klein.

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

Als de patiënt tijdens het gebruik van Actynox cyanotisch wordt, dan moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en dient zuivere zuurstof te worden toegediend. Ademhalingsondersteuning kan 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 leiden tot een scheiding van het gasmengsel, waardoor de apparatuur een overmatig hoge distikstofoxideconcentratie kan afgeven, met als risico dat een hypoxisch gasmengsel wordt toegediend.

Reversibele neurologische toxiciteit en megaloblastische veranderingen in het beenmerg zijn ook opgemerkt na uitzonderlijk langdurige inhalatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige algemene anesthetica, ATC-code N01AX63

Distikstofoxide in een concentratie van 50% heeft analgetische effecten en verhoogt de pijngrens voor diverse pijnprikkels. De intensiteit van het analgetische effect hangt voornamelijk af van de psychische toestand van de patiënt. Bij deze concentratie (50%) heeft distikstofoxide beperkte anesthetische effecten. Bij deze concentraties zorgt distikstofoxide voor een sederend en kalmerend effect terwijl de patiënt bij bewustzijn blijft met een goede aanspreekbaarheid, zij het met een zekere afstandelijkheid ten opzichte van zijn/haar omgeving.

De 50% zuurstofconcentratie (meer dan twee keer de concentratie in de omgevingslucht) garandeert een goede oxygenatie en een optimale zuurstofsaturatie van 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 de analgesie en het feit dat de effecten van distikstofoxide snel verdwijnen na stopzetting van de toediening. Het gas wordt uitsluitend geëlimineerd via de ademhaling; 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 men rekening dient te houden bij gebruik van distikstofoxide/Actynox .

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.

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

Distikstofoxide is teratogeen bij ratten die tijdens de zwangerschap herhaaldelijk (dag 6 tot dag 12) en gedurende een lange tijd dagelijks (24 uur blootstelling elke dag) werden blootgesteld aan hoge concentraties ($\geq 50\%$). Bij konijnen en muizen werd geen effect beschreven.

Uit niet-klinische gegevens blijkt dat chronische blootstelling aan sporenconcentraties distikstofoxide ($\leq 1\%$) niet embryotoxisch of teratogeen is bij ratten; deze gegevens duiden er wel op dat distikstofoxide kleine veranderingen in de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten kan induceren (kleine dosisgerelateerde trend tot kleine toename van resorpties en afname van levendgeborenen).

Zuurstof

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. In niet-klinische onderzoeken werden alleen effecten waargenomen bij blootstellingen aan meer dan 50% zuurstof.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het equimolair distikstofoxide-zuurstof mengsel is een oxiderend gas dat de verbranding mogelijk maakt en versnelt.

De graad van onverenigbaarheid van materialen met het equimolair distikstofoxide-zuurstof mengsel is afhankelijk van de druk waarbij dit gas wordt gebruikt. De kans op ontbranding is het grootst wanneer dit mengsel in contact komt met ontvlambare materialen zoals vetten (olie, smeermiddel) en organische materialen (textiel, hout, papier, kunststof, ...). Deze materialen kunnen ontbranden bij contact met Actynox door spontane ontvlaming, door aanwezigheid van een vonk, een vlam of een ontstekingsbron, of volgend op adiabatische compressie.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaring van gascilinders

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

Voor vorst vrijwaren. Het mengsel is niet stabiel bij temperaturen onder -5°C; verdere afkoeling kan het distikstofoxide-gedeelte vloeibaar maken met inhalatie van een niet-equimolair mengsel tot gevolg. Het mengsel bevat dan teveel zuurstof bij het begin van de toediening (verminderde pijnverlichting) en teveel distikstofoxide bij het einde (hypoxisch mengsel).

Gascilinders niet blootstellen aan temperaturen onder 0°C.

Bewaar de gascilinders als volgt:

- **IN HORIZONTALE POSITIE** voor de opslag van volle gascilinders gedurende tenminste 48 uren vóór gebruik bij een temperatuur tussen 10°C en 30°C in een bufferzone in de apotheek en/of de medische dienst van de gebruiker
- **In alle andere gevallen dienen de gascilinders stevig te worden vastgemaakt IN VERTICALE POSITIE** (opslag en transport van volle gascilinders in de instelling en voertuigen, opslag van lege flessen).

Bewaring van volle gascilinders in de opslagplaats voor gascilinders

Volle gascilinders moeten **IN VERTICALE POSITIE** worden opgeslagen in een propere, goed geventileerde ruimte, beschermd tegen slechte weersomstandigheden en uit de buurt gehouden van ontvlambare materialen. Deze afgesloten opslagruimte dient te worden voorbehouden voor medische gassen.

Volle en lege gascilinders moeten apart worden opgeslagen.

Volle gascilinders dienen te worden beschermd tegen schokken en vallen, en uit de buurt worden gehouden van warmte- en ontstekingsbronnen en ontvlambare materialen. **Tevens dienen ze worden beschermd tegen slechte weersomstandigheden, voornamelijk koude temperaturen.**

Bij ontvangst dienen de gascilinders te beschikken over een intacte verzegeling.

Bewaring van volle gascilinders gedurende 48 uren vóór gebruik

Volle gascilinders dienen vóór gebruik gedurende tenminste 48 uren **IN HORIZONTALE POSITIE** te worden bewaard bij een temperatuur tussen 10°C en 30°C, in een bufferzone binnen de apotheek en/of de medische dienst van de gebruiker. De gascilinders dienen opgeslagen te worden met gesloten kranen en goed vastgeketend, beschermd tegen schokken en vallen, en uit de buurt van warmte- en ontstekingsbronnen en ontvlambare materialen.

Transport van volle gascilinders

Binnen de zorginstelling moeten **volle** gascilinders getransporteerd worden **IN VERTICALE POSITIE** met behulp van aangepast materiaal (een karretje voorzien van kettingen, afsluitingen of ringen) waarbij de gascilinders **stevig vastgemaakt** zijn als bescherming tegen schokken en vallen.

In voertuigen dienen volle gascilinders in verticale positie en stevig vastgemaakt te worden vervoerd. De hulpdiensten dienen te worden gewezen op de noodzaak om de gascilinders te beschermen tegen koude in voertuigen en bij gebruik buiten.

Om het risico op beschadigingen te voorkomen dient bijzondere aandacht te worden besteed aan de plaatsing van de drukregelaar.

Bewaring van lege gascilinders

Lege gascilinders moeten stevig vastgemaakt **IN VERTICALE POSITIE** worden opgeslagen.

De kranen dienen gesloten te zijn.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De schouder van de gascilinder is wit met horizontale blauwe band (zuurstof/distikstofoxide). Het lichaam van de gascilinder is wit (medicinaal gas).

Stalen of aluminium gascilinder, vuldruk 185 bar:

Gascilinder van 2, 5, 10, 15 of 50 liter met kraan met of zonder geïntegreerde drukregelaar en standaard aansluiting.

Cilinders gevuld tot 185 bar leveren ongeveer X kubieke meter gas bij atmosferische druk en 15°C overeenkomstig onderstaande tabel:

Cilindergrootte in liter	2	5	10	15	50
m ³ gas	0,6	1,5	3,0	4,5	15

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

Gascilinders met medicinaal equimoleculair distikstofoxide-zuurstof mengsel zijn voorbehouden voor medisch gebruik.
De FiO₂ mag nooit lager zijn dan 21%.

Om incidenten te voorkomen dienen de volgende aanwijzingen strikt te worden opgevolgd:

- Personen die de gascilinders hanteren dienen over voldoende kennis te beschikken over

het gebruik van gassen.

- **Gebruik geen gascilinder welke mogelijk aan negatieve temperaturen (vorst) werd blootgesteld.**
- Voor gascilinders zonder geïntegreerde drukregelaar:
 - Verzeker u van de geschiktheid en compatibiliteit van de drukregelaar met dit distikstofoxide-zuurstof mengsel, en de goede staat van de drukregelaar-debietmeter aansluiting,
 - Gebruik een drukregelaar-debietmeter die specifiek bedoeld is voor medicinaal equimolair distikstofoxide-zuurstof gasmengsel bij 185 bar (tweetraps drukregelaar-debietmeter met een speciale aansluiting conform de nationale norm),
 - Gebruik een drukregelaar met een debietmeter welke een druk toelaat van tenminste 1,5 keer de maximale werkdruk van de gascilinder.
- Voor gascilinders met geïntegreerde drukregelaar: om veiligheidsredenen kunnen de gascilinders alleen worden gebruikt met:
 - een slang met vastgehechte specifieke koppeling waarvan de vergrendelingcontrole blauw en wit is, en aangesloten op een vraagklep,
 - of een debietmeter met specifieke koppeling waarvan de vergrendelingcontrole blauw en wit is.

De specifieke aansluiting van het medicinale distikstofoxide-zuurstof mengsel dient overeen te stemmen met de nationale norm.

Volg na aansluiten de instructies op het etiket van de gascilinder.

- Gebruik nooit een tussenstuk om twee niet-op-elkaar-passende connecties met elkaar te sluiten.
- Hanteer geen gascilinders waarvan de kraan niet beschermd wordt door een kap.
- Gebruik de materialen met propere en vetvrije handen (zonder gebruik van handschoenen en tangen).
- Maak gascilinders vast door middel van een aangepast hulpmiddel (zoals kettingen en haken) om ze IN VERTICALE POSITIE te houden en om een ongewenste val te voorkomen.
- Gebruik nooit excessieve kracht om een gascilinder in een houder te plaatsen.
- Til gascilinders nooit op bij de kraan.
- Spoel vóór het plaatsen van de drukregelaar de uitgang van de gascilinder om eventuele vervuiling te verwijderen. Houd steeds het contactoppervlak tussen de gascilinder en de drukregelaar proper.
- Open de gascilinderkranen steeds langzaam om afkoelen en ontmengen te vermijden.
- Gebruik nooit excessieve kracht om een gascilinder te openen, of volledig te openen.
- Zet nooit herhaaldelijk druk op de drukregelaar.
- Sta nooit vlak voor de kraanuitgang van de gascilinder, maar steeds aan de andere kant van de gascilinder. Stel de patiënt niet bloot aan de gasstroom.

▪ Niet roken.
▪ Geen vlammen in de nabijheid.
▪ Geen vet gebruiken.

In het bijzonder:

- a) Sluit het mengsel nooit aan op een apparaat dat mogelijk ontvlambare materialen bevat, zoals vetten of smeermiddelen,
- b) Reinig apparaten aangesloten op dit gas (zoals aansluitingen, kranen, dichtingsringen en toebehoren) nooit met ontvlambare producten, en zeker niet met vetten of smeermiddelen.

- Breng geen vette substanties (zoals vaseline en zalf) aan op het gezicht van de patiënt.
- Gebruik geen aërosolen (zoals haarlak en deodorant), solventen (zoals alcohol en benzine) op of in de nabijheid van het materiaal.
- Sluit na gebruik de kraan van de gascilinder, en laat de druk op de drukregelaar dalen door de debietmeter open te laten. Sluit vervolgens de debietmeter en maak de regelschroef van de drukregelaar los.
- Ledig een gascilinder nooit volledig, maar laat steeds minimum 10 bar als restdruk.

▪ Probeer nooit zelf een defecte kraan te herstellen.

▪ Gebruik nooit een tang om de drukregelaar-debietmeter vast te draaien want dit kan de dichting beschadigen.

- Breng gas onder druk nooit over van de ene naar de andere gascilinder.
- Sluit bij een lek de kraan. Ventileer voldoende de ruimte, en evacueer. Gebruik nooit een lekkende gascilinder.
- Gebruik geen gascilinders met ijsvorming, maar breng deze terug naar de apotheek. Controleer bij ijsvorming in de drukregelaar het debiet want de drukregelaar kan geblokkeerd zijn.
- Ventileer de verzorgingseenheid (zoals kamer of voertuig) bij langdurig gebruik, en controleer de mogelijkheid tot evacuatie in geval van incident of onverwacht lek. Bij brand is het toxiciteitsrisico verhoogd door vorming van nitreuze dampen.
- Bewaar lege gascilinders IN VERTICALE POSITIE, met gesloten kraan (om corrosie door vocht te vermijden).

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

Air Products Nederland B.V.
Boyneweg 10
3197 LK Botlek Rotterdam
Nederland
Tel : +31 (10) 296 13 26

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 114145

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 september 2014
Datum van laatste verlenging: 30 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.8 en 9: 14 september 2019