

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Distikstofoxide medicinaal Air Liquide, medicinaal gas, vloeibaar gemaakt 100% v/v

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Distikstofoxide (N₂O) medicinaal 100% v/v

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, vloeibaar gemaakt

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Distikstofoxide in equimolaire concentratie met zuurstof (50% v/v distikstofoxide en 50% v/v zuurstof) wordt gegeven als analgeticum met zwak anesthesische eigenschappen bij pijnlijke ingrepen van korte duur, als onderdeel van acute medische hulp in de traumatologie en bij brandwonden, tandheelkundige ingrepen, bevallingen en Keel- Neus- en Oorchirurgie.
- Distikstofoxide wordt toegepast als basis-anestheticum in combinatie met inhalatie anesthetica, intraveneuze anesthetica (thiopental, propofol), opiaten, en/of spierverslappers. Medicinale zuurstof wordt bijgemengd in een concentratie van minimaal 21% v/v.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Distikstofoxide, als analgeticum, in een equimolair mengsel met zuurstof, mag niet langer dan 1 uur aaneengesloten worden toegediend en mag niet vaker dan op 15 opeenvolgende dagen worden herhaald.

Voor het verkrijgen van anesthesie fungeert distikstofoxide als basis-anestheticum. Distikstofoxide, met een maximaal toegestane concentratie van 79 % v/v alleen kan geen anesthesie induceren. In combinatie met andere inhalatie-anesthetica zorgt distikstofoxide voor een versnelde opname van beide inhalatieanesthetica door het zogenaamde “concentratie- en second-gas” effect. De inductietijd bedraagt 2-5 min. De concentratie distikstofoxide tijdens de inductiefase is maximaal 79 % v/v. Na de inductiefase bedraagt de benodigde hoeveelheid distikstofoxide als basis-anaestheticum tussen de 50 en 70 % v/v, aangevuld met medicinale zuurstof. De benodigde hoeveelheid van het tweede inhalatie-anestheticum neemt met ongeveer 1 % van haar Minimal Alveolar Concentration (MAC) af voor elke volume % distikstofoxide die wordt geïnhaleerd. Voor onderhoudsdoseringen van distikstofoxide en aanvullend inhalatieanestheticum wordt verwezen naar de respectievelijke producteninformatie. In geval van combinatie met intraveneuze anesthetica zal vooraf op basis van de theoretische Minimal Alveolar Concentration waarde van distikstofoxide (circa 105% v/v) een gereduceerde dosis voor het intraveneuze anestheticum worden berekend en toegediend. De geïnhaleerde concentratie distikstofoxide zal niet meer bedragen dan 70 % v/v en naar beneden worden bijgesteld op geleide van klinische parameters.

Ononderbroken blootstelling (>24 uur) aan distikstofoxide verhoogt het risico op beenmergdepressie. In geval van overdosering dient de zuurstofconcentratie te worden verhoogd (zie sectie 4.9).

Wijze van toediening

Distikstofoxide wordt uitsluitend toegediend na menging met minimaal 21% zuurstof met daarvoor geëigende apparatuur en gebruik makend van een goed passend masker.

De toediening dient plaats te vinden door adequaat opgeleide medewerkers in goed geventileerde ruimtes, bv. gebruikmakend van bronafzuiging met een dubbelmasker. Voor tandheelkundige ingrepen wordt het

gebruik van dubbelneusmaskers aanbevolen. In ambulances, kan de toedieningapparatuur aan een afzuigstelsel aangesloten worden ofwel kan gebruik worden gemaakt van een dubbelmasker en een kinmasker. Vigerende beroepsrichtlijnen en ARBO- wetgeving voor toediening van distikstofdioxide, in het bijzonder in relatie tot zwangere medewerkers, moeten worden gevolgd.

Bij het gebruik van distikstofdioxide buiten de operatiekamer, bestaat er een vergroot risico op bewustzijnsverlies en coma. In deze setting dient het masker waardoor distikstofdioxide wordt toegediend door de patiënt zelf te worden vastgehouden. Daarom is toediening van distikstofdioxide als analgeticum slechts acceptabel als equimolair mengsel met 50% zuurstof. De gebruikte apparatuur dient toediening van mengsels met meer dan 50% distikstofdioxide onmogelijk te maken.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van distikstofdioxide bij kinderen jonger dan 1 maand is niet vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten voor wie beademing met 100% zuurstof is geïndiceerd
- Intracraniale hypertensie
- Bewustzijnsstoornissen, die de medewerking van de patiënt belemmeren
- Aandoeningen gepaard gaand met ingesloten lucht in het lichaam (zoals, pneumothorax, bulleus emfyseem, Caissonziekte, vrije lucht in het abdomen, na intra oculaire injecties met gas (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.8))
- Recente onverklaarde neurologische afwijkingen.
- Patiënten bij wie vitamine-B12- of foliumzuurdeficiëntie vastgesteld maar onbehandeld is (inclusief tijdens de vroege zwangerschap) of bij wie een genetische afwijking van het enzymstelsel, betrokken bij het metabolisme van deze vitaminen, is vastgesteld

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanwege de hoge concentraties van distikstofdioxide, die gewoonlijk voor inductie worden gebruikt, moet voorafgaand aan de toediening stikstof uit het toedieningsstelsel worden verdreven, tevens moet de patiënt worden beademd met zuurstof.

De zuurstoffractie in het geïnhaleerde gasmengsel (FiO_2) moet op ten minste 21% gehouden worden tijdens de inductiefase. In de praktijk wordt vaak 30% als ondergrens gehanteerd. De geïnhaleerde zuurstoffractie kan indien nodig worden verhoogd tot 100%. De zuurstofspanning moet boven de 8.0kPa, ofwel 60 mm Hg blijven met een zuurstofsaturatie van hemoglobine (>90%). Regelmatige controle door middel van meting van arteriële zuurstofspanning (PaO_2) of pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO_2)) en door middel van klinische beoordeling is noodzakelijk. Daarbij wordt gestreefd naar een zo laag mogelijke effectieve zuurstofconcentratie in de inademinglucht voor de individuele patiënt.

Bij onvoorziene gevallen van cyanose tijdens een anesthesie met een apparaat dat zuurstof en distikstofdioxide toedient, is het in de eerste plaats aangewezen de toevoer van distikstofdioxide te stoppen.

Indien de cyanose niet spoedig verdwijnt, moet de patiënt beademd worden met een ballon gevuld met lucht. Bij herhaling moeten de anesthesiebehandelingen in de behandelruimte gestopt worden en dient men over te gaan tot een analyse van de gassen die door de afnameventielen worden afgeleverd.

Na het beëindigen van de toediening van het mengsel distikstofdioxide/zuurstof kan hypoxie ontstaan, geïnduceerd door het uittreden van distikstofdioxide uit het lichaam in de longen. Het wordt aanbevolen na het beëindigen van de toediening van distikstofdioxide, de longen tijdelijk met 100% medicinale zuurstof te ventileren.

Bewaking van de zuurstofspanning en zuurstofsaturatie dient na het beëindigen van de toediening van distikstofdioxide gedurende 15 min te worden voortgezet.

Distikstofoxide gaat sneller in de met gas gevulde lichaamsholtes dan dat stikstof deze lichaamsholtes verlaat. Het gebruik van distikstofoxide kan leiden tot een expansie van niet geventileerde gas houdende lichaamsholtes (zie rubriek 4.3 en 4.8)

In de volgende situaties dient de toediening van distikstofoxide met bijzondere voorzichtigheid te worden uitgevoerd:

- Het toedienen van distikstofoxide kan de druk in het ballonnetje van een tracheale tube doen stijgen.
- Gedecompenseerde hartinsufficiëntie.
- Hypovolemische patiënten door shock of hartfalen (ernstige hypotensie).
- Bij patiënten met een onbehandeld vitamine B12 tekort (bijvoorbeeld: Biermer anemie, ziekte van Crohne of vegetariërs) is neurologische toxiciteit opgetreden na een eenmalige blootstelling aan distikstofoxide tijdens algemene anesthesie (zie rubriek 4.5 en 4.8).
- Bij patiënten die worden behandeld met bleomycine, omdat de verhoogde concentratie aan zuurstof tijdens de sedatietechniek via inhalatie een verhoogd risico op pulmonaire toxiciteit met zich meebrengt.
- Sikkelcelziekte

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.

Risico op vitamine B12 tekort lopen alcoholisten, patiënten die lijden aan anemie of atrofische gastritis, vegetariërs of patiënten die onlangs geneesmiddelen hebben gebruikt die interfereren met het vitamine B₁₂-en/of foliumzuurmetabolisme (zie rubriek 4.5 en 4.8). Indien noodzakelijk dient men een aanvullende behandeling met vitamine B₁₂ te overwegen.

In verband met het gehalte aan distikstofoxide kan de druk in de trommelvliesholte, het middenoor en andere met lucht gevulde holtes verhogen (zie ook rubriek 4.3). Oorpijn en/of middenooraandoeningen en/of een scheur in het trommelvlies kunnen worden waargenomen als de buis van Eustachius is verstopt (zie rubriek 4.8).

Misbruik, verkeerd gebruik en oneigenlijk gebruik: Het distikstofoxide component heeft een euforische effect (zie rubriek 4.8). 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.

Wanneer distikstofoxide wordt gebruikt in analgesie:

- Nauwlettende monitoring is vereist bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die het centrale zenuwstelsel onderdrukken en in het bijzonder opiaten en benzodiazepines, omdat er een verhoogd risico is op diepe sedatie (zie rubriek 4.5)

- Aanbevolen wordt om de patiënt zelf te laten toedienen, hierdoor kan het bewustzijnsniveau van de patiënt goed worden beoordeeld.

Distikstofoxide is een kleurloos gas met een zwak zoete geur; het is niet toxisch noch ontvlambaar, maar is een brandbevorderend gas, zwaarder dan lucht, dat zich in laaggelegen punten ophoopt.

Bij het gebruik van distikstofoxide zal dit gas gedeeltelijk vanuit de patiënt in de omgevingslucht terecht komen. Het gebruik van dubbel afgezogen gezichtsmaskers, en een voldoende hoge ventilatiegraad (20x/uur) moet er voor zorgdragen dat de gemiddelde concentratie beneden de gestelde MAC-waarde (Maximal Allowable Concentration, 50 ppm of 152 mg/m³) blijft.

Vanwege het risico tijdens de zwangerschap voor vrouwen die beroepsmatig worden blootgesteld, is het belangrijk dat het distikstofoxidegehalte in de omgevingslucht zo laag mogelijk wordt gehouden en ruim onder de nationale grenswaarde ligt (zie rubriek 4.6).

Pediatrische patiënten:

Distikstofoxide kan in zeldzame gevallen respiratoire depressie bij de pasgeborene veroorzaken (zie rubriek 4.5 en 4.8). De pasgeborene moet worden gecontroleerd op mogelijke respiratoire depressie wanneer distikstofoxide wordt gebruikt rond de geboorte.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen rapporten over farmacokinetische geneesmiddel-geneesmiddel interacties zijn bekend.

Distikstofoxide heeft een directe interactie met opiaatreceptoren (subtypes OP2 en OP3), GABA-receptoren (subtype A) en glutamaatreceptoren (subtype NMDA). Interacties met co-medicatie zijn uit deze interacties te verklaren. Alle (inhalatie) anesthetica hebben een interactie met GABA- en glutamaatreceptoren en hebben een additief effect op de sederende werking van distikstofoxide. Distikstofoxide verlaagt de Minimal Alveolar Concentration-waarde van inhalatieanesthetica. Distikstofoxide wordt gebruikt om de benodigde dosis van andere anesthetica te verminderen maar tevens om de inductietijd bij het gebruik van inhalatie anesthetica te verkorten. Opiaten hebben een additief effect op de analgetische en sederende werking van distikstofoxide. Benzodiazepines en barbituraten hebben een interactie met respectievelijk de benzodiazepinereceptor en een allosterische bindingsplaats op het GABA-receptor complex en versterken het effect van distikstofoxide.

Onverzadigd hemoglobine kan optreden wanneer distikstofoxide gecombineerd is met sedativa.

Distikstofoxide versterkt de spierverslappende werking van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende spierrelaxantia (o.a. cisatracurium, pancuronium, gallamine, tubocurarine, vecuronium).

Geneesmiddelen die interfereren met het vitamine B12 (natriumnitroprussiet en methotrexaat)- en/of het foliumzuurmetabolisme kunnen de inactivatie van vitamine B12 door distikstofoxide versterken (zie rubriek 4.4).

Distikstofoxide is gecontra-indiceerd bij patiënten die recentelijk een intra-oculaire injectie hebben gehad met een gas (zoals SF₆, C₃F₈ of C₂F₆) en bij wie de gasbel nog aanwezig is of patiënten die in de afgelopen 3 maanden hun laatste intra-oculaire injectie hebben gehad. De intra-oculaire gasbel kan door stikstofoxide uitzetten en dat kan leiden tot ernstige visuele beperkingen (zie rubriek 4.3 en 4.8)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie 5.3).

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die in het eerste trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan een enkele toediening van distikstofoxide (meer dan 1000 blootgestelde zwangere vrouwen) geeft aan dat distikstofoxide niet zodanig toxisch is dat het tot misvormingen leidt. Bovendien is er geen foetale of neonatale toxiciteit specifiek geassocieerd met de blootstelling aan distikstofoxide tijdens de zwangerschap. Distikstofoxide kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is. Als

distikstofoxide wordt gebruikt kort voor de bevalling, moet de pasgeborene worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 6.6).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over het gebruik door mensen. Dierenonderzoek met een lage concentratie van distikstofoxide ($\leq 1\%$) duidt erop dat er een lichte verandering in mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid is. (zie rubriek 5.3)

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over uitscheiding van distikstofoxide in moedermelk. Nochtans, na een kortstondige toediening van distikstofoxide waarbij de heel korte halfwaardetijd in overweging moet worden genomen, is de onderbreking van de borstvoeding niet noodzakelijk.

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. Er wordt aanbevolen om geen voertuigen te besturen gedurende 24 uur na een algehele anesthesie met distikstofoxide in combinatie met andere anesthetica of analgetica.

Na de stopzetting van kortdurende toediening van distikstofoxide voor het verkrijgen van analgesie, dienen ambulante patiënten, die nog moeten deelnemen aan het verkeer of machines moeten bedienen, te worden geobserveerd, totdat eventuele neveneffecten zijn verdwenen en de patiënt weer even waakzaam is als voor toediening van distikstofoxide, zoals beoordeeld door de behandelende zorgverlener.

4.8 Bijwerkingen

De volgende ongewenste effecten kunnen optreden tijdens de behandeling, deze effecten verdwijnen echter enkele minuten na de stopzetting van de inhalatie van het mengsel:

Bijwerkingen worden vermeld volgens de MedDRA-frequentieconventie (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 ($<1/10,000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	megaloblastische anemiën met leucopenie ^{1,2} , pancytopenie ^{1,3}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	vitamine B12-deficiëntie (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Psychische stoornissen	Soms	agitatie, angst, euforie, dromen, hallucinaties, verwarde toestand
	Niet bekend	gevallen van misbruik en verslaving
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	duizeligheid
	Soms	paresthesie, diepgaande kalmering, verandering van de zintuiglijke waarnemingen
	Niet bekend	hoofdpijn, abnormale bewegingen ^{1,4} , verhoogde intracraniale druk, neuropathie, myeloneuropathie, subacute degeneratie van het ruggenmerg en

		gegeneraliseerde aanvallen
Oogaandoeningen	Niet bekend	ernstig afgenomen gezichtsvermogen (als gevolg van expansie van intra-oculair gas (zie rubriek 4.3 en 4.5))
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend	oorpijn, gevoel van druk in het middenoor, trommelvliesperforatie (wanneer de buis van Eustachius is verstopt (zie rubriek 4.4)).
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak	misselijkheid, braken.
	Soms	abdominale distensie door gas
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	respiratoire depressie bij pasgeborenen als distikstofoxide werd gebruikt tijdens de bevalling (zie rubriek 4.4).
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	maligne hyperthermie

¹ Bij verlengde of herhaalde blootstellingen

² werden gemeld wegens de remming van methionine synthetase betrokken in de synthese van vitamine B₁₂,

³ pancytopenie werd gezien in predisponerende omstandigheden (cobalamine deficiëntie, misbruik van dit middel).

⁴ abnormale bewegingen werden soms geobserveerd in het bijzonder bij een achtergrond van hyperventilatie, neurologische stoornissen en myeloneuropathie

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

De gevolgen van een acute overdosering van distikstofoxide leiden tot een acuut tekort aan zuurstof en zijn niet gerelateerd aan effecten gerelateerd aan de receptorinteractie van distikstofoxide of de inactivering van vitamine B₁₂ door distikstofoxide. Het tekort aan zuurstof zal afhankelijk van ernst en duur kunnen leiden tot toegenomen licht gevoel in het hoofd, bewusteloosheid, hypoxie, cyanose en dood door anoxie.

Bij overdosering dient de toediening van distikstofoxide te worden gestopt of verminderd, passende maatregelen moeten worden getroffen bijvoorbeeld, de patiënt moet actief of passief worden geventileerd met lucht of zuurstof totdat de zuurstofverzadiging is genormaliseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige algemene anestetica, ATC-code: N 01 AX 13

Distikstofoxide is een relatief zwak anestheticum met goede analgetische eigenschappen. De analgetische werking van distikstofoxide berust op een effect op opiaatreceptoren en anesthesie door een effect op GABA- en glutamaatreceptoren. Distikstofoxide heeft geen spierrelaxerende werking. Bij een concentratie

van 50% werkt distikstofoxide analgetisch, van een anesthesische werking is pas sprake bij een concentratie van 105% (MAC). Anesthesische werking wordt slechts bereikt bij gelijktijdige toediening van intraveneuze anesthetica of andere inhalatie anesthetica. In een dergelijke combinatie met andere inhalatie anesthetica verlaagt een concentratie van 50% - 70% distikstofoxide de gemiddelde minimale alveolaire concentratie (MAC) nodig voor de anesthesie met circa de helft.

Distikstofoxide heeft geen direct effect op de longfunctie en de gasuitwisseling. Distikstofoxide heeft wel een indirect effect op de gasuitwisseling doordat distikstofoxide beter oplost in bloed dan stikstof. Distikstofoxide wordt daardoor sneller opgenomen in de longen dan stikstof, hierdoor stijgen de concentraties (partiële drukken) van andere gassen, zuurstof en eventueel andere anesthetica, die gelijktijdig worden geïnhaleerd. En zal tijdens de eerste fase (5 minuten) van de toediening van distikstofoxide de opname van andere gassen worden verhoogd, tot dat er een evenwicht is tussen de geïnhaleerde en uitgeademde hoeveelheid distikstofoxide. Kooldioxide zal in de eerste fase van de toediening van distikstofoxide in een verhoogde concentratie aanwezig zijn in de uitgeademde lucht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Geïnhaleerd distikstofoxide wordt geabsorbeerd door een drukafhankelijke gasuitwisseling tussen alveolair gas en het capillaire bloed dat de alveoli passeert. De distikstofoxide wordt in opgeloste vorm met de systemische circulatie naar alle weefsels in het lichaam getransporteerd. Distikstofoxide wordt snel geabsorbeerd na inhalatie. De alveolaire concentratie benadert de ingeademde concentratie binnen 5 minuten. De werking treedt in na 2-5 minuten. De bloed/gas verdelingscoëfficiënt is met 0,47 laag.

Distributie:

De concentratie in goed doorbloede weefsels, in het bijzonder de hersenen, benadert de ingeademde concentratie binnen 5 minuten. Distikstofoxide lost 35 keer beter op in bloed dan stikstof. Hierdoor diffundeert het sneller in een gesloten, lucht bevattende holte dan stikstof eruit diffundeert. Indien de holte rigide wanden heeft, stijgt de druk, indien de wanden niet rigide zijn neemt het volume toe. Dit leidt tot contra-indicaties zoals bij pneumothorax, luchtembolie en vrije lucht in het abdomen.

Metabolisme:

Distikstofoxide wordt niet gemetaboliseerd, de enige omzetting die plaatsvindt, is bij reactie met vitamine B12.

Eliminatie:

Distikstofoxide wordt onveranderd en snel uitgescheiden via de longen en een klein gedeelte via darmen en via de huid.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij knaagdieren werden bij continue blootstelling aan hoge concentraties distikstofoxide een verminderde vruchtbaarheid, een verhoogde foetale sterfte, verhoogde kans op miskraam, een verminderde foetale groei, skeletafwijkingen en situs inversus waargenomen.

Kortdurende blootstelling aan distikstofoxide kan beschadigingen veroorzaken aan de posterior singulate/retrosplenial cortex neuronen, wat reversibel is. Verdere blootstelling kan leiden tot neuronale celdood. Deze neurotoxische effecten, inclusief celdood, kunnen worden voorkomen door GABA-mimetische anesthetica. De duur van de blokkade van de glutamaat receptor (NMDA-subtype) lijkt daarin de bepalende factor. Het is onduidelijk of en zo ja in welke mate deze effecten bij de mens te verwachten zijn en effecten zijn tot nu toe niet gerapporteerd hoewel distikstofoxide reeds meer dan 150 jaar in gebruik is.

Gelet op het gegeven dat distikstofoxide alleen in hogere doses wordt toegediend bij anesthesie, en bij voorkeur korter dan 6 uur, dat er dan altijd sprake is van gelijktijdige toediening van andere anesthetica, is niet goed te beoordelen in hoeverre deze effecten worden verminderd of voorkomen door deze laatste anesthetica.

Distikstofoxide inactiveert vitamine B12, een co-enzym van methionine synthese, een enzym dat zorgt voor de vorming van tetrahydrofolaat en methionine, welke nodig zijn voor de DNA synthese en methyleringsprocessen in het lichaam.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- De gascilinders dienen bewaard te worden tussen -20°C en $+65^{\circ}\text{C}$.
- De gascilinders dienen te worden opgeslagen in een goed geventileerde ruimte die uitsluitend bestemd is voor de opslag van medicinale gassen. Deze opslagruimte mag geen brandbare materialen bevatten.
- Alle contact met vetstoffen, oliën of andere koolwaterstoffen is verboden.
- De gascilinders dienen verticaal opgeslagen te worden, gascilinders met bolle bodem moeten verticaal in een krat opgeslagen worden.
- De gascilinders moeten beschermd te worden tegen vallen of tegen schokken door bijvoorbeeld de volgende voorzorgsmaatregelen: vastzetten van de gascilinders of plaatsens in een krat.
- Gascilinders die een ander soort gas bevatten of een andere samenstelling hebben dienen gescheiden te worden bewaard.
- Volle en lege gascilinders dienen gescheiden te worden opgeslagen.
- De gascilinders mogen niet worden opgeslagen in de nabijheid van warmtebronnen.
- Gascilinders dienen afgedekt en beschermd tegen weersinvloeden te worden opgeslagen.
- De afsluiters van gascilinders voor distikstofoxide zijn voorzien van een breekplaat om barsten van de cilinder bij te hoge druk in de cilinder te voorkomen. Door een te hoge temperatuur kan de breekplaat bezwijken. Daarbij komt de gehele inhoud van de cilinder vrij. In dat geval de opslagruimte niet betreden en de ruimte goed ventileren totdat deze door een deskundige is vrijgegeven.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Medicinale distikstofoxide wordt in gascilinders verpakt in vloeibare vorm onder de eigen gasdruk. Deze zijn van staal of aluminium. De afsluiters zijn van messing, staal of aluminium.

Gascilinders met een inhoud van x liter bevatten y kilogram(massa-eenheid) distikstofoxidegas bij 15°C .

Inhoud (x) in liter	2	3	5	10	20	50	16x50
Massa (y) in kilogram	1.45	2.17	3.75	7.40	14.50	37.00	592.00

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ruimtes waarin distikstofoxide veelvuldig wordt gebruikt, moeten zijn uitgerust met voldoende spoeling van afvalgassen of ventilatie (sectie 4.4)

Een toename van spontane abortussen en misvormingen zijn gemeld bij vrouwen die tijdens de zwangerschap beroepsmatig of chronisch aan distikstofoxide zijn blootgesteld als gevolg van niet geschikte of afwezige afzuig- en/of ventilatiesystemen. Deze bevindingen zijn echter twijfelachtig als gevolg van methodologisch vooroordelen en de blootstellingscondities. Bij latere studies waarbij een geschikt ventilatie- en/of afzuigstelsysteem werd gebruikt, is er geen risico vastgesteld (zie rubriek 4.4 met betrekking tot ventilatie- en afzuigstelsysteem)

Volg de instructies van uw leverancier, in het bijzonder:

- Toediening van distikstofoxide mag alleen plaatsvinden als tussen de cilinder en de patiënt een geschikte druk- en debietregeling wordt toegepast.
- Voordat de afsluiter op de cilinder wordt geopend, dient de cilinder in verticale positie te worden geplaatst en tijdens de toediening in verticale positie te worden gehouden.

- De toediening van distikstofoxide dient gelijktijdig te gebeuren met de toediening van zuurstof door middel van een beveiligde menger, de druk van distikstofoxide in de leidingen dient steeds lager te zijn dan de druk van zuurstof.
- Bij gebruik van een variabele menger wordt controle met een zuurstofanalyser aanbevolen.
- Indien de gascilinder zichtbaar beschadigd is of indien er het vermoeden bestaat dat beschadiging of blootstelling aan extreme temperaturen is opgetreden mag de gascilinder niet worden gebruikt.
- Alle contact met olie, vet of andere koolwaterstoffen dient te worden vermeden.
- Alleen apparatuur geschikt voor gebruik met de specifieke gascilinder en het specifieke gas mag worden gebruikt.
- Bij het openen en sluiten van de afsluiter van de gascilinder mag geen gebruik worden gemaakt van een tang of ander gereedschap, dit om het risico van beschadiging te voorkomen.
- Er mogen geen veranderingen aan de verpakkingsvorm worden aangebracht.
- Overhevelen van gas onder druk is niet toegestaan.
- Te gebruiken installaties, met centrale opslag, distributienetwerken, kanalisaties, afnamepunten en aansluitingen dienen te voldoen aan de hiervoor vigerende wetgeving.
- Distikstofoxide is een niet-toxisch, brandvoedend gas en zwaarder dan lucht. In verbinding met anesthetische, ontvlambare gassen of dampen kan het explosieve mengsels vormen, zelfs in afwezigheid van zuurstof.
- Distikstofoxide kan gloeiende of smeulende materialen plotseling doen ontvlammen; het is daarom verboden om te roken of open vuur te hebben in de nabijheid van een gascilinder.
- In geval van lekkage dient de afsluiter van de gascilinder direct te worden gesloten, indien dit veilig kan worden uitgevoerd. Indien de afsluiter niet kan worden gesloten moet men de cilinder op een veilige plaats in de buitenlucht laten leeglopen.
- De afsluiters van lege gascilinders dienen te worden gesloten.
- Cilinder na gebruik retourneren aan leverancier.

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

AIR LIQUIDE *Santé* INTERNATIONAL
 75 Quai d'Orsay
 75007 PARIJS
 FRANKRIJK

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

RVG 30359

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

31 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 15 mei 2019