

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KALINOX 170 BAR 50%/50% (v/v), medicinaal gas, samengeperst.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Distikstofoxide Medicinaal	50% (v/v)
Zuurstof Medicinaal	50% (v/v)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, samengeperst.

Reukloos en kleurloos gas.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

KALINOX is geïndiceerd voor de behandeling van kortdurende pijntoestand met lichte tot gematigde intensiteit wanneer snelle analgetische werking en uitwerking gewenst zijn bij volwassen en kinderen vanaf 1 maand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

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

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

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

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

Idealiter dient het masker waardoor KALINOX wordt toegediend door de patiënt zelf te worden vastgehouden. Men dient de patiënt te instrueren het masker tegen zijn/haar gezicht te houden en normaal te

ademen. Dit is een extra veiligheidsmaatregel om het risico van overdosering tot een minimum te beperken. Wanneer de patiënt om ongeacht welke reden meer KALINOX ontvangt dan noodzakelijk is en de waakzaamheid wordt beïnvloed, zal de patiënt het masker laten vallen en zal de toediening stoppen. Door het inademen van omgevingslucht neemt het effect van KALINOX snel af en zal de patiënt weer bij bewustzijn komen.

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

Bij kinderen of bij andere patiënten die niet in staat zijn de instructies te begrijpen en op te volgen mag KALINOX worden toegediend onder toezicht van deskundig medisch personeel dat hen kan helpen het masker op zijn plaats te houden en de toediening te monitoren. In zulke gevallen mag KALINOX worden toegediend met een constante gasstroom. Als gevolg van het verhoogde risico dat de patiënt zichtbaar bedwelmd en buiten bewustzijn raakt dient deze vorm van toediening echter alleen plaats te vinden onder gecontroleerde condities. Continue gasstroom dient alleen te worden gebruikt in aanwezigheid van deskundig personeel en met apparatuur beschikbaar om de effecten van het meer uitgesproken sedatie/verminderde bewustzijnsniveau te beheersen. Wanneer constante flow wordt gebruikt moet het potentiële risico van mogelijke remming van beschermende ademhalingsreflexen worden erkend en moeten voorbereidingen getroffen zijn om de luchtweg veilig te stellen en kunstmatige beademing toe te passen.

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

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van KALINOX 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

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

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

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)

Het distikstofoxide component heeft een euforisch effect (zie rubriek 4.8). De mogelijkheid tot misbruik van dit geneesmiddel moet onderkend worden.

Herhaalde toediening van of blootstelling aan distikstofoxide kan leiden tot verslaving. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik of bij professionele zorgverleners die beroepsmatig worden blootgesteld aan distikstofoxide.

Distikstofoxide 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)

Bijzondere waarschuwingen:

Distikstofoxide beïnvloedt het vitamine B12 - en foliumzuurmetabolisme. Het remt de methioninesynthetase die bijdraagt aan de conversie van homocysteïne in methionine. De remming van dit enzym beïnvloedt/vermindert de vorming van thymidine, dat een belangrijke deel van DNA vorming is. De remming van methioninevorming door distikstofoxide kan leiden tot defecten en verminderde vorming van myeline en bijgevolg tot beschadiging van het ruggenmerg. Het effect op de DNA-synthese is een van de waarschijnlijke redenen voor de invloed van distikstofoxide op het vormen van bloed en beschadiging van de foetus die wordt gezien bij dierproeven. (zie rubriek 5.3).

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

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

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 en 6.6).

Het gasmengsel dient alleen te worden bewaard en gebruikt in ruimten/kamers waarin de temperatuur hoger is dan -5°C. Bij lagere temperaturen kan het gasmengsel scheiden en resulteren in toediening van een hypoxisch gasmengsel. (zie rubriek 4.9 overdosering).

KALINOX kan worden gebruikt bij kinderen die in staat zijn instructies op te volgen hoe de apparatuur dient te worden gebruikt. Bij de behandeling van jongere kinderen of andere patiënten die niet in staat zijn instructies op te volgen, kan het gebruik van constante stroom noodzakelijk zijn. Constante gasstroom dient alleen te worden verzorgd door personeel in de gezondheidszorg dat geschoold is in het gebruik van het gas, met apparatuur beschikbaar om de luchtweg veilig te stellen en voor voorziening van kunstmatige beademing. (zie ook rubriek 4.2.)

Speciale voorzorgen 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.

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.

Als gevolg van de vitamine B12 inactivatie dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van distikstofoxide bij risicopatiënten, voornamelijk bij patiënten met verminderde inname of opname van vitamine B₁₂ en/of foliumzuur of een genetische afwijking in het enzymstelsel dat betrokken is bij het metabolisme van deze vitamines, evenals bij patiënten met verminderde immunologische weerstand, alcoholisten, patiënten die lijden aan bloedarmoede, of patiënten die leiden aan atrofische gastritis, mensen met vegetarische/veganistisch dieet, of patiënten die recent medicatie gebruiken 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 /foliumzuur te overwegen.

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

In verband met het gehalte aan distikstofoxide kan KALINOX 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).

Bij patiënten die onder andere behandeld worden met onder andere centraal werkende geneesmiddelen, bijv. morfinederivaten en/of benzodiazepines, kan gelijktijdige toediening van KALINOX resulteren in verhoogde sedatie en als gevolg hiervan van invloed zijn op de ademhaling, bloedsomloop en beschermende reflexen. Wanneer KALINOX moet worden gebruikt bij dergelijke patiënten, dient dit plaats te vinden onder toezicht van afdoende geschoold personeel. (zie rubriek 4.5)

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

Pediatrische patiënten:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicaties van combinaties met andere middelen

KALINOX is gecontraïndiceerd bij patiënten die recentelijk een intra-oculaire injectie met gas hebben gehad (zoals SF₆, C₃F₈ of C₂F₆) en waarbij 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 distikstofoxide uitzetten en dat kan leiden tot ernstige visuele beperkingen (zie rubriek 4.3 en 4.8)

Combinaties waarbij voor het gebruik voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen

Het distikstofoxide bestanddeel van KALINOX vertoont op een additieve wijze interacties met inhalatieanesthetica. Het kan de hypnotische effecten van andere actieve bestanddelen met invloed op het centrale zenuwstelsel (bijv. opiaten, benzodiazepines en andere psychomimetica) versterken. Indien gelijktijdig centraal werkende middelen worden gebruikt, moet het risico op een uitgesproken sedatie en onderdrukking van de beschermende reflexen onderkend worden (zie rubriek 4.4).

KALINOX versterkt het remmende effect van methotrexaat op methioninesynthetase en foliumzuurmetabolisme. De pulmonaire toxiciteit van actieve bestanddelen zoals bleomycine, amiodaron, furadantine en soortgelijke antibiotica kan worden verergerd door inhalatie van verhoogde zuurstofconcentraties.

De distikstofoxide component in KALINOX inactiveert vitamine B₁₂ (een cofactor van de methioninesynthetase), die interfereert met het foliumzuurmetabolisme. Geneesmiddelen die interfereren met vitamine B₁₂- en/of foliumzuurmetabolisme kunnen de inactivatie van vitamine B₁₂ door distikstofoxide versterken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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.

KALINOX kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

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

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van distikstofoxide in de 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.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over het gebruik door mensen. Dieronderzoek 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).

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

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

Bij gebruik als het enige analgeticum / sedatieve middel wordt autorijden en het gebruik van complexe machines niet aanbevolen gedurende ten minste 30 minuten na het staken van de toediening van KALINOX en tot de patiënt is teruggekeerd naar zijn oorspronkelijke geestelijke toestand 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 B ₁₂ -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} , neuropathie, myeloneuropathie, verhoogde intracraniele druk, 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).
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	misselijkheid, braken
	Soms	abdominale distensie door gas
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	respiratoire depressie bij pasgeborenen als Kalinox werd gebruikt tijdens de bevalling (zie rubriek 4.4).

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.

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

Aangezien participatie van de patiënt nodig is om het gasmengsel toe te dienen, is het risico van overdosering geminimaliseerd.

Wanneer de patiënt tijdens het gebruik van KALINOX tekenen vertoont van verminderde alertheid, niet reageert, of niet adequaat reageert op opdrachten, of op een andere manier tekenen vertoont van uitgesproken

sedatie, dient de toediening onmiddellijk te worden gestopt. De patiënt dient geen KALINOX te ontvangen totdat het volledig bewustzijn is hersteld.

Wanneer de patiënt cyanotisch wordt tijdens het gebruik van KALINOX, moet onmiddellijk gestopt worden met de behandeling en passende maatregelen moeten worden getroffen, bijvoorbeeld: zuivere zuurstof moet worden toegediend; kunstmatige ademhaling kan noodzakelijk zijn.

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

Overdosering van distikstofoxide en of hypoxisch gasmengsel kan zich voordoen wanneer de apparatuur is blootgesteld aan temperaturen lager dan -5°C . Dit kan resulteren in een scheiding van het gasmengsel en als gevolg daarvan kan een uitzonderlijk hoge distikstofoxideconcentratie worden toegediend vanuit de apparatuur met het risico op toediening van een hypoxisch gasmengsel (zie rubriek 6.4 – de twee gassen kunnen scheiden, de patiënt kan dan worden blootgesteld aan een overdosis distikstofoxide).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Zowel opname als eliminatie van distikstofoxide vindt uitsluitend plaats via de longen. Als gevolg van de lage oplosbaarheid van distikstofoxide in bloed en andere weefsels, wordt verzadiging van zowel bloed als het doelorgaan (CZS) snel bereikt. Deze fysisch-chemische eigenschappen verklaren het snelle optreden van analgesie en het feit dat de effecten van distikstofoxide snel afnemen na het stoppen met de toediening. Het gas wordt uitsluitend via ademhaling geëlimineerd; distikstofoxide wordt niet gemetaboliseerd in het menselijk lichaam.

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

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, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel. Langdurige continue blootstelling aan 15 tot 50% distikstofoxide veroorzaken een neuropathie onderdrukking in vleermuizen, varkens en apen.

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

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

Zuurstof:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bij een temperatuur tussen 0°C en 50°C, beschut tegen vorst.

Voor vorst vrijwaren. Bij afkoeling kan een deel van de distikstofoxide vloeibaar worden met inhalatie van een ongelijk mengsel tot gevolg. Het mengsel bevat dan te veel zuurstof bij het begin van de toediening (weinig pijnstillend mengsel) en teveel distikstofoxide aan het einde (hypoxisch mengsel)

De gascilinders niet blootstellen aan temperaturen onder de 0°C tijdens de opslag en tijdens het transport van volle gascilinders.

De positie van de gascilinders respecteren:

- **Horizontale positie** voor de opslag van volle gascilinders voor in gebruikname, gedurende ten minste 48 uur bij een temperatuur tussen 0 en 50°C, in een bufferzone in de apotheek en/of de medische dienst van de gebruiker.
- **Verticale positie** met systematisch vastriemen voor alle andere gevallen (opslag van volle gascilinders, gebruik van volle gascilinders, transport van volle gascilinders in de instelling en voertuigen, opslag van lege gascilinders)

Verdere instructies ten aanzien van opslag en transport: zie verder 6.6

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De gascilinders hebben een inhoud van 2l, 5l, 15l, 20l, en 50l

De gascilinders zijn van aluminium of staal, voorzien van een kraan in messing of verchromde messing, met een residuele druk en terugslagklep of een geïntegreerde ontspanner-debietmeter, deze 2 kranen zijn voorzien van een specifieke uitgang.

De identificatie van de gascilinders wordt gerealiseerd door een genormeerde conventionele kleur: lichaam wit, met de schouder witgeschilderd met horizontale blauwe band.

Inhoud (x) in liter	2	5	15	20	50
Aantal gasvormige liters Kalinox(y)	600	1500	4500	6000	15000

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik:

Ruimten waarin KALINOX veelvuldig wordt gebruikt, moeten zijn uitgerust met een bevredigende spoeling van afvalgasen of ventilatie (zie rubriek 4.4).

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

Het equimolair mengsel lachgas - medische zuurstof is een brandvoedend gas, het maakt de verbranding mogelijk en versnelt deze.

De graad van onverenigbaarheid van materialen met het equimolair mengsel lachgas-medische zuurstof is afhankelijk van de drukomstandigheden bij gebruik van het gas. De kans op ontbranding is het grootst wanneer dit mengsel in contact komt met ontvlambaar materiaal: vetten (olie, smeermiddel), organisch materiaal (stof, hout, papier, plastic...). Dit zijn materialen die kunnen ontbranden bij contact met dit mengsel, spontaan ontvlammen of naar aanleiding van een vonk, een vlam of een ontstekingspunt, of door het effect van diabatische compressie.

De gascilinders met het equimoleculair mengsel "distikstofoxide medicinaal - zuurstof medicinaal " zijn voorbehouden voor medisch gebruik

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

- Gebruik geen gascilinder welke mogelijk aan negatieve temperaturen (vorst) werd blootgesteld.
- Verzekeer u van de goede staat van het materiaal voor gebruik.
- Gebruik geen gascilinder waarvan de kraan niet beschermd wordt door een kap.
- Gebruik het materiaal met propere handen, vrij van vet.
- Riem de gascilinders vast door middel van een aangepast hulpmiddel (ketting, haken, ...) om ze in verticale positie te houden en om een ongewenste val te voorkomen, gebruik de gascilinder niet meer wanneer de druk onder de 10 Bar daalt.
- Forceer nooit een gascilinder in een toestel.
- Gascilinders niet aan de kraan optillen.
- Gebruik een specifieke aansluiting type L conform aan de norm NFE 29-650.
- Gebruik nooit een tussenstuk om twee stukken die niet op elkaar passen, aan te sluiten.
- Gebruik een ontspanner met debietmeter welke een druk toelaat van ten minste 1,5 keer de maximale druk van de gascilinder.
- Open langzaam de gascilinder.
- Nooit een gascilinder forceren om te openen, niet tegenwringen.
- Spoel de uitgang van de gascilinder vóór het plaatsen van de ontspanner, dit om eventuele stofdeeltjes te verwijderen. Hou steeds het contactoppervlak tussen de gascilinder en de ontspanner proper.
- Zet nooit opeenvolgende malen druk op de ontspanner.
- Te allen tijde niet vlak voor de kraan van de gascilinder gaan staan, maar steeds achter de gascilinder, de patiënt niet blootstellen aan de gasstroom.
- Vooraf de compatibiliteit van de materialen in contact met het equimoleculair mengsel distikstofoxide-zuurstof controleren, vooral verbindingsringen voor de ontspanner gebruiken welke geschikt zijn voor dit mengsel.
- Ga na of bij levering van de gascilinder deze voorzien is van een verzegeling.

Verboden te roken in de nabijheid van de gascilinders.

Verboden vuur in de nabijheid van de gascilinders te brengen.

Geen vet gebruiken.

Namelijk

- a) Nooit met het mengsel invoeren in een apparaat dat mogelijk ontvlambare deeltjes, en zeker vette deeltjes bevat,
- b) De apparaten die dit gas bevatten: de kranen, de afsluitingen, de toebehoren, het sluitingssysteem en de kleppen nooit reinigen met ontvlambare producten en zeker niet met vethoudende producten.
 - Het aangezicht van de patiënt niet besmeren met vette substanties (vaseline, zalf,...).
 - Geen gebruik maken van een aerosol (lak, deodorant,...), van solventen (alcohol, benzine,...) op of in de nabijheid van het materiaal.
 - De kraan van de gascilinder afsluiten na gebruik, de druk van het reduceerventiel laten dalen, door de debietmeter open te laten, de debietmeter sluiten en vervolgens de regelschroef van het reduceerventiel losmaken.

Indien een kraan stuk is, probeer deze dan nooit zelf te repareren.

- Gas onder druk mag te allen tijde niet van de ene naar de andere gascilinder worden overgebracht.

De ontspanner-debietmeter niet vastdraaien met een tang, dit om het risico op beschadiging van de dichtingen te voorkomen.

Bij een lek dient de kraan gesloten te worden, de ruimte sterk geventileerd en geëvacueerd te worden. Lekkende gascilinders mogen niet worden gebruikt.

De gascilinder nooit volledig leeg maken, steeds een minimale druk van 10 Bar behouden.

Bij opening van de kraan, bij een zeer groot debiet met vorming van ijs op de ontspanner, de gascilinder niet gebruiken en ze terug brengen naar de apotheek.

- De lege gascilinders in verticale positie bewaren, kraan gesloten (om corrosie te vermijden in aanwezigheid van vocht)
- Bij langdurig gebruik een ventilatie van de verzorgingseenheid uitvoeren, en de mogelijkheid controleren om de gassen in geval van een ongeluk of een onverwachte lek te evacueren. De limietwaarde van de gemiddelde blootstelling aan distikstofoxide werd vastgesteld op 80 ppm (152 mg/m³) voor de blootstelling aan het personeel.
- Voordat de gascilinders in gebruik worden genomen dienen de gascilinders gedurende tenminste 8 uur bij 0- 50°C in horizontale positie te worden bewaard.

Instructies voor opslag en transport:

Opslag van de gascilinders in de opslagplaats voor gascilinders.

De volle gascilinders moeten verticaal opgeslagen worden, in een goed geventileerde ruimte, beschermd tegen slechte weersomstandigheden, proper, zonder onvlambare deeltjes. De ruimte moet voorbehouden zijn voor de opslag van gassen voor medisch gebruik. Men moet de ruimte kunnen afsluiten met een sleutel. De lege en de volle gascilinders moeten afzonderlijk opgeslagen worden.

De volle gascilinders dienen beschermd te worden tegen: schokken, vallen, warmtebronnen, brandbare stoffen en slechte weersomstandigheden, voornamelijk koude.

De lege gascilinders dienen verticaal en goed vastgesnoerd opgeslagen te worden.

De kranen dienen gesloten te zijn.

De B50 (gascilinders met een inhoud van 50 liters) voor installatie op de gascentrale dienen zeker
VOOR VORST GEVRIJWAARD TE WORDEN

Opslag van volle gascilinders in de verschillende diensten en in de voertuigen

De gascilinder moet geïnstalleerd worden in een plaats waar ze beschermd wordt tegen risico's op schokken of vallen, (rek met kettingen), warmtebronnen, een temperatuur lager dan 0°C of hoger dan 50°C, brandbare materialen en slechte weersomstandigheden, voornamelijk koude. De gascilinder moet stevig vastgemaakt zijn en de kranen moeten gesloten zijn. Opslag van grote hoeveelheden moet vermeden worden.

Het is belangrijk dat de hulpdiensten op de noodzaak worden gewezen om de gascilinders in de wagens en bij hun gebruik te beschermen tegen koude. De gascilinders moeten bovendien vastgemaakt worden in verticale positie.

Transport van volle gascilinders

De gascilinders moeten getransporteerd worden in **VERTICALE POSITIE** en dit met behulp van aangepast materiaal (een karretje voorzien van kettingen, afsluitingen of ringen) en goed vastgesnoerd om de gascilinders te beschermen tegen schokken en vallen. In voertuigen dienen de volle gascilinders in verticale positie en stevig vastgesnoerd te worden vervoerd. De hulpdiensten dienen op de noodzaak om de gascilinders tegen koude te beschermen in voertuigen en bij gebruik buiten, te worden gewezen.

Men moet ook bijzondere aandacht besteden aan de plaatsing van de ontspanner, dit om het risico op beschadigingen te voorkomen.

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 30361

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

13/03/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging rubriek 4.8: 15 mei 2019