

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS, 100% v/v, medicinaal gas, vloeibaar gemaakt

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Distikstofoxide (N₂O) medicinaal 100% v/v

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, vloeibaar gemaakt

Distikstofoxide is een kleurloos en smaakloos gas met een enigszins zoete geur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS, als analgeticum, in een equimolair mengsel met zuurstof, mag niet langer dan 1 uur aaneengesloten aan de patiënt worden toegediend en mag niet vaker dan op 15 opeenvolgende dagen worden herhaald.

Voor het verkrijgen van anesthesie fungeert Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS als basis-anestheticum. Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS, met een maximaal toegestane concentratie van 79% v/v alleen kan geen anesthesie induceren. In combinatie met andere inhalatie-anesthetica zorgt Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS voor een versnelde opname van beide inhalatieanesthetica door het zogenaamde “concentratie- en second-gas” effect. De inductietijd bedraagt 2-5 min. De concentratie Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS tijdens de inductiefase is maximaal 79% v/v. Na de inductiefase bedraagt de benodigde hoeveelheid Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS als basis-anaestheticum tussen de 50 en 70% v/v, aangevuld met medicinale zuurstof. Indien er een tweede inhalatie-anestheticum wordt gebruikt, zal de dosering hiervan afhankelijk zijn van de toegediende hoeveelheid distikstofoxide (volume%), deze hoeveelheid kan berekend worden met de volgende formule: Dosering = MAC (100% - %distikstofoxide).

Voor onderhoudsdoseringen van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS en aanvullend inhalatieanestheticum wordt verwezen naar de respectieve productinformatie. In geval van combinatie met intraveneuze anesthetica zal vooraf op basis van de theoretische Minimal Alveolar Concentration waarde van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS (circa 105% v/v) een gereduceerde dosis voor het intraveneuze anestheticum worden berekend en toegediend. De geïnhaleerde concentratie Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS zal niet meer bedragen dan 70% v/v en naar beneden worden bijgesteld op geleide van klinische parameters. Ononderbroken blootstelling (> 24 uur) aan Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS verhoogt het risico op beenmergdepressie. In geval van overdosering dient de zuurstofconcentratie te worden verhoogd (zie rubriek 4.9).

Wijze van toediening

Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS wordt uitsluitend toegediend via inhalatie, 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 toedieningsapparatuur aan een afzuigstelsel aangesloten worden ofwel kan gebruik worden gemaakt van een dubbelmasker en een kinmasker. Vigerende beroepsrichtlijnen en ARBO-wetgeving voor toediening van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS, met name in relatie tot zwangere medewerkers, moeten worden gevolgd.

Bij het gebruik van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS buiten de operatiekamer, bestaat er een vergroot risico op bewustzijnsverlies en coma. In deze setting is toediening van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS als analgeticum daarom slechts acceptabel als equimolair mengsel met 50% zuurstof. De gebruikte apparatuur dient toediening van mengsels met meer dan 50% Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS onmogelijk te maken.

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten voor wie beademing met zuivere zuurstof is geïndiceerd
- Bewustzijnsstoornissen, die de medewerking van de patiënt belemmeren
- Aandoeningen gepaard gaand met luchthoudende ruimtes (pneumothorax, bulleus emfyseem, Caissonziekte of onderdrukziekte, vrije lucht in het abdomen)
- Intracraniale hypertensie
- Acute intestinale obstructies
- Aangezichtstrauma, in de zone waar het masker op het gezicht wordt geplaatst
- Na een intraoculaire injectie met gas (SF_6 , C_3F_8) vanwege het risico op verdere expansie van de gasbel met blindheid tot mogelijk gevolg
- Vitamine- B_{12} -deficiëntie in de vroege zwangerschap

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanwege de hoge concentraties van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS, die gewoonlijk voor inductie worden gebruikt, moet voorafgaand aan de toediening stikstof uit het toedieningssysteem worden verdreven, tevens moet de patiënt worden overbeademd met zuurstof.

De zuurstoffractie in het geïnhalerde gasmengsel (F_{iO_2}) moet op tenminste 21% gehouden worden tijdens de inductiefase. In de praktijk wordt vaak 30% als ondergrens gehanteerd. De geïnhalerde zuurstoffractie kan indien nodig worden verhoogd tot 100%. De zuurstofspanning moet boven de 8,0 kPa, ofwel 60 mmHg blijven met een zuurstofsaturatie van hemoglobine (>90%). Regelmatige controle door middel van meting van arteriële zuurstofspanning (P_{aO_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 inademingslucht voor de individuele patiënt.

Bij onvoorziene gevallen van cyanose tijdens een anesthesie met een apparaat dat zuurstof en Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS toedient, is het in de eerste plaats aangewezen de toevoer van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS /zuurstof kan hypoxie ontstaan, geïnduceerd door het uitreden van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS uit het lichaam in de longen. Het wordt aanbevolen na het beëindigen van de toediening van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS, de longen tijdelijk met 100% medicinale zuurstof te ventileren.

Bewaking van de zuurstofspanning en zuurstofsaturatie dient na het beëindigen van de toediening van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS gedurende 15 min. te worden voortgezet.

Herhaalde toediening van of blootstelling aan distikstofoxide kan leiden tot verslaving.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugmisbruik of bij professionele zorgverleners die beroepsmatig worden blootgesteld aan distikstofoxide.

In de volgende situaties dient de toediening van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS met bijzondere voorzichtigheid te worden uitgevoerd:

- Het toedienen van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS kan de druk doen stijgen in de ballon van een tracheale tube en in andere gevulde ballonnen die voor andere procedures worden gebruikt (vaatocclusieballonnen). De met lucht gevulde medische hulpmiddelen kunnen defect raken (bijvoorbeeld scheuren) wanneer ze worden blootgesteld aan op stikstof gebaseerde anesthesie.
- Gedecompenseerde hartinsufficiëntie.
- Hypovolemische patiënten door shock of hartfalen (ernstige hypotensie).
- Patiënten met een onbehandelde vitamine- B_{12} -deficiëntie, Biermer-anemie, ziekte van Crohn of vegetariërs. Distikstofoxide veroorzaakt inactivatie van vitamine B_{12} , wat een cofactor is voor methioninesynthase, waardoor megaloblastische anemie kan ontstaan, die door toediening van foliumzuur kan worden tegengegaan. Als gevolg hiervan worden het foliumzuurmetabolisme en de DNA-synthese verstoord na langdurige toediening van distikstofoxide. Verder kunnen aandoeningen van het zenuwstelsel ontstaan die tot mislukken van methylering van basische eiwitten in myelinescheden. 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 B_{12} -spiegel binnen het normale

bereik. Bij patiënten met ongediagnosticeerde subklinische vitamine B₁₂-deficiëntie trad neurologische toxiciteit op na enkelvoudige blootstelling aan distikstofoxide tijdens verdoving.

- 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
- Bij bevallingen, waar co-administratie van distikstofoxide en opiaten niet aan te bevelen is aangezien het bewustzijnsverlies kan induceren.
- Tenminste 15 minuten vóór injectie van een oftalmologisch gas MOET de toediening van distikstofoxide worden gestopt. Na een intraoculaire injectie moet voldoende tijd verstreken zijn, omdat anders het risico op visuele stoornissen bestaat. Patiënten die een oogheelkundige ingreep hebben ondergaan MOGEN GEEN anesthesie met distikstofoxide krijgen gedurende een periode van tenminste 3 maanden.
- Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines bij angst in verband met tandheelkundige ingrepen aangezien bewustzijnsverlies kan optreden

Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS zal dit gas gedeeltelijk vanuit de patiënt in de omgevingslucht terecht komen. Het gebruik van dubbel afzuigende gezichtsmaskers, en een voldoende hoge ventilatiegraad (20 x/uur) moet ervoor zorg dragen dat de gemiddelde concentratie beneden de gestelde MAC-waarde (Maximal Allowable Concentration, 50 ppm of 152 mg/m³) blijft. Bij herhaaldelijke blootstelling aan Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS, in slecht geventileerde ruimtes, zijn gevallen van verminderde vruchtbaarheid en aangeboren afwijkingen bij medisch en paramedisch personeel gerapporteerd. In het bijzonder piekblootstellingen bij zwangere vrouwen tijdens de tweede en derde maand na de laatste menstruatie worden hiervoor verantwoordelijk gehouden. Indien piekblootstellingen in deze periode niet kunnen worden voorkomen mogen deze medewerkers geen werkzaamheden verrichten in ruimtes waarin deze piekblootstellingen kunnen optreden. Verder dient de vigerende regelgeving met betrekking tot het gebruik van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS te worden gevolgd.

Als algemeen geldende regel krijgen de beroepsbeoefenaren de aanbeveling om te vermijden dat de door patiënten uitgedemde lucht rechtstreeks en gedurende een langer tijdsbestek wordt ingeademd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor zover bekend zijn er geen studies gedaan naar farmacokinetische geneesmiddel-geneesmiddelinteracties.

Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS.

Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS verlaagt de Minimal Alveolar Concentration-waarde van inhalatieanesthetica. Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS.

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 medicinaal AIR PRODUCTS.

Onverzadigd hemoglobine kan optreden wanneer Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS gecombineerd is met sedativa.

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

Het antiproliferatief effect van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS is gebaseerd op de inactivatie van vitamine B₁₂ door Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS. Dit effect verdwijnt na het stopzetten van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS toediening en tegelijkertijd een toediening van vitamine B₁₂. Door de inactivatie van vitamine B₁₂ door Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS zal de toxiciteit van natriumnitroprussiet en van methotrexaat worden vergroot.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Beperkte gegevens over kortdurend gebruik van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS in de zwangerschap bij de mens laten geen verhoogd risico op congenitale afwijkingen zien.

Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS kan in zeldzame gevallen bij de pasgeborene ademhalingsdepressies veroorzaken. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Tijdens de zwangerschap dient Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS medicinaal alleen te worden gebruikt indien het strikt noodzakelijk is. Langdurig of veelvuldig gebruik dient te worden vermeden. Bij gebruik rond de partus moet de pasgeborene gecontroleerd worden op mogelijke ademhalingsdepressie.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over uitscheiding van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS in moedermelk. Echter, na kortdurende toediening van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS is onderbreking van de borstvoeding niet nodig.

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

Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS in combinatie met andere anesthetica of analgetica.

Na de stopzetting van kortdurende toediening van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS.

4.8 Bijwerkingen

De bekende bijwerkingen zijn gerangschikt voor de verschillende orgaansystemen. Ordening op basis van frequentie is niet goed mogelijk omdat hiertoe geen gestructureerde onderzoeken zijn verricht. Waar op basis van literatuur een redelijke schatting gemaakt kon worden van de frequentie, is dat in onderstaand overzicht aangegeven.

Omschrijving van de frequenties: 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 ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					Megaloblastaire anemie Granulocytopenie (Na toediening langer dan 24 uur. Aangenomen wordt dat een enkele blootstelling van maximaal 6 uur geen of zeer zelden risico's met zich meebrengt bij mensen zonder eerdere hematologische aandoeningen)	
Hartaandoeningen					Aritmie Hartfalen	
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen					Meerdere congenitale afwijkingen (bij medisch en paramedisch personeel ingeval van herhaalde blootstelling)	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Middenooraandoening (tijdelijke druk- en/of volumeverhoging van de gesloten holten)				
Oogaandoeningen		Oculaire hypertensie (tijdelijke druk- en/of volumeverhoging) Oogpijn Occlusie van de retina-arterie Blindheid				
Maagdarmstelsel aandoeningen	Misselijkheid Braken Abdominale distensie (tijdelijke druk- en/of volumeverhoging van de darmen en de buikholte)					
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					Loopstoornissen	
Lever- en galaandoeningen					Levernecrose	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties					Cerebraal hyperfusiesyndroom Complicatie medisch hulpmiddel (verhoogde druk in gevulde ballonnen)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Vitamine-B ₁₂ -deficiëntie Hyperhomocysteïnemie (kunnen beide voorkomen bij een enkele blootstelling van maximaal 6 uur)	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen					Spierzwakte	

Zenuwstelselaandoeningen				Paraplegie Paraparese*	Epilepsie Intracraniale drukverhoging Perifere neuropathie* Encefalopathie Sensorische stoornissen Abnormale reflexen Hoofdpijn Verlaagd bewustzijn	Myeloneuropathie Subacute degeneratie van het ruggenmerg Neuropathie Gegeneraliseerde aanvallen
				*Zeer zelden bij enkele blootstelling van maximaal 6 uur bij mensen zonder vitamine-B ₁₂ -deficiëntie		
Psychische stoornissen			Hallucinaties (Bij afwezigheid van de combinatie met een ander anestheticum kunnen psychodysleptische effecten ontstaan. Een combinatie van dit type is normaal aangezien distikstofoxide slechts een anesthetisch hulpmiddel is.)		Psychotische stoornis Verwardheid Angst Eufore stemming	Verslaving
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					Onvruchtbaarheid (bij medisch en paramedisch personeel ingeval van herhaalde blootstelling)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hypoxie (gedurende enkele minuten na het staken van de toediening van distikstofoxide)				Pneumothorax	
Bloedvataandoeningen					Hypotensie Shock	

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

De gevolgen van een overdosering van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS leiden tot een acuut tekort aan zuurstof en zijn niet gerelateerd aan effecten gerelateerd aan de receptorinteractie van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS of de inactivering van vitamine B₁₂ door Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS. Het tekort aan zuurstof zal afhankelijk van ernst en duur kunnen leiden tot hypoxie of tot cyanose.

Bij overdosering dient de toediening van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS direct te worden gestaakt en de patiënt actief of passief te worden geventileerd met lucht of zuurstof totdat de zuurstofverzadiging is genormaliseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS is een relatief zwak anestheticum met goede analgetische eigenschappen. De analgetische werking van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS berust op een effect op opiaatreceptoren en anesthesie door een effect op GABA- en glutamaatreceptoren. Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS heeft geen spierrelaxerende werking. Bij een concentratie van 50% werkt Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS heeft geen direct effect op de longfunctie en de gasuitwisseling. Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS heeft wel een indirect effect op de gasuitwisseling, doordat Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS beter oplost in bloed dan stikstof. Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS de opname van andere gassen worden verhoogd, tot dat er een evenwicht is tussen de geïnhaleerde en uitgeademde hoeveelheid Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS. Kooldioxide zal in de eerste fase van de toediening van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS in een verhoogde concentratie aanwezig zijn in de uitgeademde lucht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Geïnhaleerde Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS wordt geabsorbeerd door een drukafhankelijke gasuitwisseling tussen alveolair gas en het capillaire bloed dat de alveoli passeert. De Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS wordt in opgeloste vorm met de systemische circulatie naar alle weefsels in het lichaam getransporteerd. Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS 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.

Biotransformatie:

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

Eliminatie:

Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 methioninesynthetase, een enzym dat zorgt voor de vorming van tetrahydrofolaat en methionine, welke nodig zijn voor de DNA-synthese en methyleringsprocessen in het lichaam.

Uit pre-klinische gegevens bleek geen genotoxisch potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Er zijn geen hulpstoffen aanwezig.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- De gascilinders dienen bewaard te worden tussen - 20°C en + 65°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 plaatsen in een krat.

- Gascilinders die een ander soort gas bevatten of een andere samenstelling hebben dienen gescheiden te worden bewaard.
- 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

Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS wordt in gascilinders verpakt in vloeibare vorm onder de eigen gasdruk. Deze zijn van staal of aluminium. De kleur van de cilinderschouder is blauw. De afsluiters zijn van messing, staal of aluminium.

Gascilinders - Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS										
Inhoud (x) in liter	0,5	1	2	3	4	5	7	10	13	15
Aantal kilogram distikstofoxide (y)	0,375	0,75	1,50	2,25	3,00	3,75	5,25	7,50	9,75	11,25
Inhoud (x) in liter	20	25	30	40	50	450 (9x50)	600 (12x50)	800 (16x50)	900 (18x50)	
Aantal kilogram distikstofoxide (y)	15,00	18,75	22,50	30,00	37,50	337,50	450,00	600,00	675,00	

Gascilinders - Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS (zie opmerking ⁽¹⁾)										
Inhoud (x) in liter	0,5	1	2	3	4	5	7	10	13	15
Gascilinder materiaal	s, a	s, a	s, a	s, a	s, a	s, a	s, a	s, a	s, a	s, a
Afsluiter type	p,h	p,h	p,h	p,h	p,h	p,h	p,h	p,h	p,h	p,h
Inhoud (x) in liter	20	25	30	40	50	450 (9x50)	600 (12x50)	800 (16x50)	900 (18x50)	
Gascilinder materiaal	s, a	s, a	s	s	s	s	s	s	s	
Afsluiter type	p,h	p,h	p,h	p,h	p,h	h	h	h	h	

⁽¹⁾ Opmerking:

- s: staat voor stalen gascilinder
- a: staat voor aluminium of aluminium-met-kunstoflaag gascilinder
- p: staat voor pin-index afsluiter
- h: staat voor handwiel afsluiter

Gascilinders met een inhoud van x liter bevatten y kilogram (massa-eenheid) Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS gas bij 15°C.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Volg de instructies van uw leverancier, in het bijzonder:

- Toediening van Distikstofoxide medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS 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 medicinaal AIR PRODUCTS 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 Products Nederland B.V.
Boyneweg 10
3197 KL Botlek Rotterdam
Nederland
Telefoon: +31 302857107

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

RVG 32959

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 maart 2007
Datum van laatste verlenging: 28 maart 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 22 september 2019.