

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Distikstofoxide Medicinaal SOL, medicinaal gas, vloeibaar gemaakt 100% v/v

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Distikstofoxide (N<sub>2</sub>O), 100% v/v

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, vloeibaar gemaakt.  
Kleurloos en geurloos gas

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Distikstofoxide Medicinaal SOL in equimolaire concentratie met zuurstof (50% v/v distikstofoxide en 50% v/v zuurstof) is geïndiceerd voor de behandeling van kortdurende pijn toestanden van milde tot matige intensiteit wanneer snelle analgetische werking en uitwerking gewenst zijn bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 maand.
- Distikstofoxide Medicinaal SOL wordt toegepast als basisanestheticum in combinatie met inhalatieanesthetica of intraveneuze anesthetica bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 maand. Medicinale zuurstof wordt bijgemengd in een concentratie van ten minste 21% v/v.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Pijnstilling*

Toediening van Distikstofoxide Medicinaal SOL in een equimolair mengsel met zuurstof dient gestart te worden kort voordat het gewenste analgetische effect gewenst is. Het analgetische effect wordt gezien na 4-5 inhalaties en bereikt zijn maximum binnen 2-3 minuten. Toediening van Distikstofoxide Medicinaal SOL moet worden voortgezet gedurende de pijnlijke procedure, of zolang het analgetische effect gewenst is. Na stopzetting van de toediening/inhalatie nemen de effecten snel, binnen een paar minuten, af.

Afhankelijk van de individuele pijnstillende reactie bij de patiënt, kunnen extra pijnstillende middelen nodig zijn.

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

##### *Anesthesie*

Distikstofoxide werkt als basisanestheticum voor het bereiken van anesthesie. Distikstofoxide alleen, met een maximaal toegestane concentratie van 79% v/v, kan geen anesthesie induceren. In combinatie met een ander inhalatieanestheticum zorgt distikstofoxide voor een

versnelde opname van beide inhalatieanesthetica door het zogenaamde ‘concentratie- en second-gas’-effect. De inductietijd bedraagt 2–5 minuten.

Tijdens de inductiefase bedraagt de distikstofoxideconcentratie maximaal 79% v/v. Na de inductiefase bedraagt de benodigde hoeveelheid distikstofoxide als basisanestheticum 50 tot 70% v/v, aangevuld met medicinale zuurstof. De benodigde hoeveelheid van het tweede inhalatieanestheticum neemt met ongeveer 1% van zijn minimale alveolaire concentratie (MAC) af voor elk geïnhaleerd volumeprocent distikstofoxide. Voor onderhoudsdoseringen van distikstofoxide en een aanvullend inhalatieanestheticum wordt verwezen naar de betreffende productinformatie.

Bij combinatie met intraveneuze anesthetica zal vooraf op basis van de theoretische waarde voor de minimale alveolaire concentratie van distikstofoxide (ongeveer 105% v/v) een verlaagde dosis voor het intraveneuze anestheticum worden berekend en toegediend. De geïnhaleerde concentratie distikstofoxide mag niet meer bedragen dan 70% v/v en moet afhankelijk van de klinische parameters naar beneden worden bijgesteld.

Ononderbroken blootstelling (>24 uur) aan distikstofoxide verhoogt het risico op beenmergdepressie.

In het geval van overdosering moet de zuurstofconcentratie worden verhoogd (zie rubriek 4.9).

#### Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Distikstofoxide wordt uitsluitend toegediend na menging met ten minste 21% zuurstof met behulp van daarvoor geschikte apparatuur en een goed passend masker.

Distikstofoxide mag alleen worden toegediend door voldoende opgeleid personeel, en volgens lokale richtlijnen. Distikstofoxide mag alleen toegediend worden als er adequate apparatuur beschikbaar is om onmiddellijk een open luchtweg te verzekeren en indien nodig een spoed-cardiopulmonale reanimatie te starten.

De toediening moet plaatsvinden door adequaat opgeleid personeel in goed geventileerde ruimten, bijvoorbeeld door gebruik te maken van een afvangsysteem en een dubbelmasker. Voor tandheelkundige ingrepen wordt het gebruik van een dubbelneusmasker aanbevolen. In ambulances kan de toedieningsapparatuur op een afzuigsysteem worden aangesloten, of kan een dubbelmasker en een kinmasker worden gebruikt. De actuele beroepsrichtlijnen en de wetgeving voor de toediening van distikstofoxide, met name in relatie tot zwangere medewerkers, moeten in acht worden genomen.

Wanneer distikstofoxide buiten de operatiekamer wordt gebruikt, bestaat er een verhoogd risico op bewustzijnsverlies en coma. In dergelijke situaties is de toediening van distikstofoxide als analgeticum daarom alleen aanvaardbaar als equimolair mengsel met 50% zuurstof. De toediening van mengsels met meer dan 50% distikstofoxide moet door de gebruikte apparatuur onmogelijk worden gemaakt.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn slechts spaarzame gegevens over de toepassing van distikstofoxide bij pasgeborenen en deze ondersteunen de toepassing bij pasgeborenen niet (zie 4.4).

### 4.3 Contra-indicaties

- Patiënten voor wie beademing met 100% medicinale zuurstof is geïndiceerd
- Na een cardiopulmonale bypass met hart-longmachine of coronaire bypass zonder hart-longmachine.
- Bij pijnstilling in patiënten met een verminderd bewustzijnsniveau of verminderde mogelijkheid om mee te werken en instructies te volgen wegens het risico dat verdere sedatie met distikstofoxide de natuurlijke beschermingsreflexen kan beïnvloeden
- Aandoeningen die gepaard gaan met gas in lichaamsholten (pneumothorax, bulleus emfyseem, caissonziekte of decompressieziekte, vrije lucht in de buik)
- Intracranieële hypertensie
- Acute darmobstructie
- Aangezichtstrauma in het gebied waar het masker op het gezicht wordt geplaatst
- Na een intraoculaire injectie met gas (SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>), vanwege het risico op verdere expansie van de gasbel met blindheid als mogelijk gevolg
- Bij patiënten met een gediagnosticeerd maar onbehandeld vitamine B<sub>12</sub>- of foliumzuurtekort (inclusief in vroege zwangerschap) of een gediagnosticeerde genetische stoornis van het enzymstelsel betrokken bij de metabolisme van deze vitaminen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanwege de hoge concentraties distikstofoxide die in het algemeen voor inductie worden gebruikt, moet vóór toediening stikstof uit de toedieningsapparatuur worden verdreven. De patiënt moet tegelijkertijd worden overbeademd met zuurstof.

De zuurstoffractie in het geïnhaleerde gasmengsel (FiO<sub>2</sub>) moet tijdens de inductiefase op ten minste 21% worden gehouden. In de praktijk wordt vaak 30% als ondergrens gehanteerd. De geïnhaleerde zuurstoffractie kan indien nodig worden verhoogd tot 100%. De zuurstofspanning moet hoger dan 8,0 kPa of 60 mm Hg blijven, met een zuurstofverzadiging van hemoglobine > 90%. Regelmatige monitoring door meting van de arteriële zuurstofspanning (PaO<sub>2</sub>) of door pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO<sub>2</sub>)) en door middel van klinische beoordeling is noodzakelijk. Het doel is een voor de individuele patiënt zo laag mogelijke effectieve zuurstofconcentratie in de inademingslucht te bewerkstelligen. In onverwachte gevallen van cyanose tijdens anesthesie met een apparaat dat zuurstof en distikstofoxide afgeeft, moet als eerste de toevoer van distikstofoxide worden gestopt. Als de cyanose niet spoedig verdwijnt, moet de patiënt worden beademd met een ballon gevuld met lucht. Als opnieuw cyanose optreedt, moet de anesthesiebehandeling in de behandelruimte worden gestaakt en moeten de via de ontlastklep afgegeven gassen worden geanalyseerd.

Na stopzetting van de toediening van het distikstofoxide-zuurstofmengsel kan hypoxie optreden door de uitscheiding van distikstofoxide uit het lichaam naar de longen. Geadviseerd wordt na stopzetting van de toediening van distikstofoxide de longen tijdelijk met 100% medicinale zuurstof te ventileren.

Bewaking van de zuurstofspanning en -saturatie moet gedurende 15 minuten na stopzetting van de toediening van distikstofoxide worden voortgezet.

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.

Continue toediening gedurende perioden langer dan 6 uur dient voorzichtig plaats te vinden vanwege het potentiële risico op klinische manifestaties (bijv. megaloblastaire beenmergveranderingen, myeloneuropathie en subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg) van de remmende effecten op methioninesynthase.

Distikstofoxide veroorzaakt inactivatie van vitamine B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub>-spiegel binnen het normale bereik. Bij patiënten met ongediagnosticeerde subklinische vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie trad neurologische toxiciteit op na enkelvoudige blootstelling aan distikstofoxide tijdens verdoving.

Patiënten met een slechte voedingstoestand en een slechte gezondheid moeten op het optreden van megaloblastaire anemie en hypersegmentatie van neutrofielen worden gecontroleerd.

Distikstofoxide heeft synergistische effecten op het foliummetabolisme wanneer het wordt toegediend met methotrexaat (MTX), waardoor de tolerantie voor MTX kan worden verstoord. Alternatieve behandelingsopties voor distikstofoxide kunnen overwogen worden bij patiënten die MTX gebruiken

Door het distikstofoxide gehalte kan Distikstofoxide Medicinaal SOL de druk in het middenoor en andere luchtgevulde holtes vergroten. (Zie ook Rubriek 4.3)

De toediening van distikstofoxide moet in de volgende situaties met bijzondere voorzichtigheid plaatsvinden:

- de toediening van distikstofoxide kan de druk in de ballon van een tracheacanule doen stijgen
- Bij patiënten met hartfalen of hartdysfunctie (bijv. na hartoperatie) om het risico op verdere verslechtering van de hartfunctie te vermijden.
- patiënten met hypovolemie als gevolg van shock of hartfalen (ernstige hypotensie)
- patiënten met pernicieuze anemie of de ziekte van Crohn, of vegetariërs
- patiënten behandeld met bleomycine, omdat de verhoogde zuurstofconcentratie tijdens de sedatietechniek via inhalatie gepaard gaat met een verhoogd risico op pulmonale toxiciteit
- sikkelcelanemie
- bij een bevalling, waarbij gelijktijdige toediening van distikstofoxide en opiaten niet aanbevolen aangezien dit bewustzijnsverlies kan veroorzaken
- na intraoculaire injectie moet voldoende tijd zijn verstreken om het risico op oogproblemen te voorkomen

- gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen tegen angst voor tandheelkundige ingrepen, omdat dit bewustzijnsverlies kan veroorzaken
- Vooral tijdens sevoflurane anesthesie bij patiënten met verminderde autoregulatorische reserve en tijdens neurochirurgische ingrepen, kan er een toename van de cerebrale bloedstroom en vermindering van de bloeddruk, ventilatie en hartslag optreden

Distikstofoxide is een kleurloos gas met een enigszins zoete geur; het is niet toxisch of brandbaar, maar wel brandvoedend; het is zwaarder dan lucht en hoopt zich op lager gelegen locaties op.

Bij het gebruik van distikstofoxide zal dit gas door uitademing door de patiënt gedeeltelijk in de omgevingslucht terecht komen. Het gebruik van gezichtsmaskers met dubbele afdichting en een voldoende hoge beademingsnelheid (20x/uur) moet ervoor zorgen dat de gemiddelde concentratie beneden de gestelde waarde voor MTC blijft (maximaal toelaatbare concentratie, 50 ppm of 152 mg/m<sup>3</sup>). Bij medisch en paramedisch personeel zijn gevallen van verminderde vruchtbaarheid en aangeboren afwijkingen gemeld na herhaalde blootstelling aan distikstofoxide in slecht geventileerde ruimten. Met name piekblootstellingen bij zwangere vrouwen in de tweede en derde maand na de laatste menstruatie worden hiervoor verantwoordelijk gehouden. Als piekblootstellingen tijdens deze periode niet kunnen worden vermeden, mogen deze medewerkers geen werkzaamheden verrichten in ruimten waarin deze piekblootstellingen kunnen optreden. Het is belangrijk dat het gehalte aan distikstofoxide in de omgevingslucht zo laag mogelijk gehouden wordt en ver onder de nationaal vastgestelde grenswaarde.

In het algemeen wordt gezondheidsmedewerkers aangeraden rechtstreekse inhalatie van door patiënten uitgedemde lucht te vermijden, hoe lang of hoe kort ook.

#### *Pediatrische patiënten*

De toepassing bij pasgeborenen (prematuur en aterm) wordt niet aanbevolen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen meldingen van farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen bekend. Distikstofoxide vertoont een directe interactie met opiaatreceptoren (subtypen OP<sub>2</sub> en OP<sub>3</sub>), GABA-receptoren (subtype A) en glutamaatreceptoren (subtype NMDA).

Interacties met gelijktijdig toegediende medicatie kunnen door deze interacties worden verklaard.

Alle (inhalatie-) anesthetica vertonen interactie met GABA- en glutamaatreceptoren en hebben een additief effect op de sederende werking van distikstofoxide.

Distikstofoxide verlaagt de waarde voor de minimale alveolaire concentratie van inhalatieanesthetica.

Distikstofoxide wordt gebruikt om de benodigde dosis van andere anesthetica te verminderen, maar ook om de inductietijd bij het gebruik van inhalatieanesthetica te bekorten.

Opiaten hebben een additief effect op de analgetische en sederende werking van distikstofoxide.

Benzodiazepinen en barbituraten vertonen interactie met respectievelijk de benzodiazepinereceptor en een allosterische bindingsplaats op het GABA-receptorcomplex, en versterken het effect van distikstofoxide.

Als distikstofoxide wordt gecombineerd met sedativa kan onverzadigd hemoglobine voorkomen.

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

Distikstofoxide kan vitamine B<sub>12</sub> aantasten. Daarom mag Distikstofoxide Medicinaal SOL maar een beperkte tijd worden toegediend (Zie Rubriek 4.4). Dit effect verdwijnt na stopzetting van de toediening van distikstofoxide en gelijktijdige toediening van vitamine B<sub>12</sub>. De inactivatie van vitamine B<sub>12</sub> door distikstofoxide versterkt de toxiciteit van natriumnitroprusside en methotrexaat (Zie Rubriek 4.3 en 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Een groot aantal gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 kenbaar gemaakte resultaten in het eerste trimester) duiden niet op misvormingen noch op foetale of neonatale toxiciteit na een enkele toediening van distikstofoxide. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Distikstofoxide Medicinaal SOL kan indien klinisch noodzakelijk tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Als distikstofoxide kort vóór de bevalling wordt gebruikt, moet de pasgeborene worden gecontroleerd op potentiële bijwerkingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of distikstofoxide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij kortdurende toediening van medicinaal distikstofoxide hoeft het geven van borstvoeding echter niet te worden gestopt.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen relevante gegevens over de mens met betrekking tot effecten van distikstofoxide op de vruchtbaarheid. Dieronderzoeken wijzen erop dat mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid mogelijk kan worden aangetast bij blootstelling aan lage concentraties ( $\leq 1\%$ ) (zie rubriek 5.3).

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

Distikstofoxide heeft invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aanbevolen wordt om geen voertuigen te besturen gedurende 24 uur na een algehele anesthesie met distikstofoxide in combinatie met andere anesthetica of analgetica. Na beëindiging van kortdurende toediening van distikstofoxide voor analgesie, moeten poliklinische patiënten die nog moeten deelnemen aan het verkeer of machines moeten bedienen, worden geobserveerd tot eventuele bijwerkingen zijn verdwenen en de patiënt weer even alert is als voor de toediening van distikstofoxide.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bekende bijwerkingen zijn gerangschikt naar orgaansysteem. Indeling op basis van frequentie is niet goed mogelijk, omdat in deze context geen gestructureerde onderzoeken zijn uitgevoerd. Waar op basis van literatuur een redelijke schatting kon worden gemaakt van de frequentie, is deze in onderstaand overzicht vermeld.

Beschrijving van de frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden (geïsoleerde meldingen) ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Ernstige hematologische aandoeningen (megaloblastaire anemie, granulocytopenie) werden waargenomen na een toediening langer dan 24 uur. Aangenomen wordt dat een enkele blootstelling tot maximaal 6 uur geen risico met zich meebrengt.

#### *Psychische aandoeningen:*

Psychosen, verwardheid, anxiolytische en euforische effecten, hoofdpijn.  
Verslaving kan voorkomen (frequentie niet bekend)

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Afname van de lokale cerebrale doorbloeding en lokaal cerebraal glucoseverbruik.

Psychodysleptische effecten kunnen optreden zonder dat sprake is van een combinatie met een ander anestheticum.

Een dergelijke combinatie is normaal, aangezien distikstofoxide alleen dient om narcotische effecten te mediëren.

Neurologische effecten: epilepsie, gegeneraliseerde aanvallen (frequentie niet bekend), sedatie, duizeligheid, verhoogde intracraniale druk, spastische paraparese. Bij uitzonderlijk hoge en frequente blootstelling zijn neurologische effecten gemeld als neuropathie, tintelingen over het hele lichaam, myeloneuropathie en subacute degeneratie van het ruggenmerg (frequentie niet bekend).

Bij patiënten met niet-gediagnosticeerde subklinische vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie is echter al na een eenmalige blootstelling aan distikstofoxide als anestheticum neurologische toxiciteit opgetreden.

Temperatuureffecten: maligne hypothermie en hyperthermie.

#### *Oogaandoeningen*

Afname van de snelheidstoename van de oogbeweging.

Tijdelijke toename van druk in en/of volume van het oog na injectie met een gasvormend geneesmiddel.

#### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Middenoorbeschadiging en gescheurd trommelvlies.

#### *Hartaandoeningen*

Distikstofoxide kan hartritmestoornissen, hartfalen, pulmonale hypertensie en systemische hypotensie veroorzaken.

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Apneu, pneumomediastinum, subcutaan emfyseem en verschijnselen vergelijkbaar met reversibele bronchiolitis.

Diffusiehypoxie gedurende enkele minuten na stopzetting van de toediening van distikstofoxide.

Er zijn geen aanwijzingen dat distikstofoxide hypoxemie of een verhoogde slijmproductie veroorzaakt.

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Misselijkheid en braken (zeer vaak).  
Tijdelijke toename van druk in en/of volume van darmen en buikholte.

#### *Lever- en galaandoeningen*

Geelzucht en verhoogde concentratie van leverenzymen.

#### 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](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

De gevolgen van een overdosering van distikstofoxide leiden tot een acuut zuurstoftekort en zijn niet gerelateerd aan effecten die verband houden met de receptorinteractie van distikstofoxide of de inactivatie van vitamine B<sub>12</sub> door distikstofoxide. Het zuurstoftekort kan afhankelijk van ernst en duur leiden tot hypoxie of cyanose.

In geval van overdosering dient de toediening van distikstofoxide te worden gestaakt en moet de patiënt actief of passief worden beademd met lucht of zuurstof totdat de zuurstofverzadiging weer normaal is.

Reversibele neurologische toxiciteit en megaloblastische beenmergverandering zijn ook waargenomen na uitzonderlijk langdurige inademing.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Distikstofoxide is een betrekkelijk zwak anestheticum met goede analgetische eigenschappen. De analgetische werking van distikstofoxide berust op een effect op de opiaatreceptoren en de anestetische werking op een effect op de GABA- en glutamaatreceptoren. Distikstofoxide heeft geen spierontspannende werking. Bij een concentratie van 50% heeft distikstofoxide een analgetische werking; een anestetisch effect wordt uitsluitend bereikt bij een concentratie van 105% (MAC). Een anestetische werking wordt alleen bereikt bij gelijktijdige toediening van intraveneuze anesthetica of andere inhalatieanesthetica. Een concentratie van 50%–70% distikstofoxide in een dergelijke combinatie met andere inhalatieanesthetica verlaagt de gemiddelde, voor anesthesie noodzakelijke minimale alveolaire concentratie met ongeveer de helft.

Distikstofoxide heeft geen rechtstreeks effect op de longfunctie en de gasuitwisseling. Doordat distikstofoxide beter oplost in bloed dan stikstof, heeft distikstofoxide wel een indirect effect op de gasuitwisseling. Dit betekent dat distikstofoxide sneller in de longen wordt opgenomen dan stikstof, waardoor de concentraties (partiële druk) van andere



gelijktijdig geïnhaleerde gassen, zuurstof en eventuele andere anesthetica, worden verhoogd. Tijdens de eerste fase (5 minuten) van de toediening van distikstofoxide neemt de opname van andere gassen toe tot er een evenwicht is tussen de in- en uitgeademde hoeveelheid distikstofoxide. In de eerste fase van de toediening van distikstofoxide zal kooldioxide in een hogere concentratie in de uitgeademde lucht aanwezig zijn.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Geïnhaleerd distikstofoxide wordt geabsorbeerd door een drukafhankelijke gasuitwisseling tussen het alveolaire gas en het capillaire bloed dat de alveoli passeert. Het distikstofoxide wordt in opgeloste vorm met de systemische circulatie naar alle weefsels in het lichaam getransporteerd. Distikstofoxide wordt na inhalatie snel geabsorbeerd.

De alveolaire concentratie benadert de geïnhaleerde concentratie binnen 5 minuten. De werking treedt na 2–5 minuten in. De bloed-gasverdelingscoëfficiënt is met 0,47 laag.

### Distributie

De concentratie in goed doorbloede weefsels, in het bijzonder de hersenen, benadert binnen 5 minuten de geïnhaleerde concentratie. Distikstofoxide lost in bloed 35 keer beter op dan stikstof. Dit houdt in dat het sneller diffundeert naar een gesloten, luchtbevattende holte dan stikstof eruit diffundeert. Als de holte stugge wanden heeft, stijgt de druk; als de wanden niet stug zijn, neemt het volume toe. Dit leidt tot contra-indicaties bij pneumothorax, luchtembolie en vrije lucht in de buik bijvoorbeeld.

### Biotransformatie

Distikstofoxide wordt niet omgezet; de enige omzetting is die bij een reactie met vitamine B<sub>12</sub>.

### Eliminatie

Distikstofoxide wordt snel in onveranderde vorm geëlimineerd via de longen en een klein deel verlaat het lichaam via de darmen en de huid.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen vermogen.

Niet-klinische gegevens tonen aan dat chronische blootstelling aan spoorconcentraties van distikstofoxide ( $\leq 1\%$ ) niet embryotoxisch of teratogeen is in de rat, maar suggereren dat distikstofoxide kleine veranderingen kan veroorzaken in de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten (kleine dosisgerelateerde trend naar lichte toename van resorpties en afname van levendgeboorten).

Bij knaagdieren die continu aan hoge concentraties distikstofoxide waren blootgesteld, werden een verminderde fertiliteit, een verhoogde foetale sterfte, een verhoogd risico op spontane abortus, een verminderde foetale groei, skeletafwijkingen en *situs inversus* waargenomen.

Kortdurende blootstelling aan distikstofoxide kan reversibele schade veroorzaken aan neuronen in de posterieure cingulaire/retrospleniale cortex. Extra blootstelling kan leiden tot

afsterven van neuronale cellen. Deze neurotoxische effecten, inclusief celdood, kunnen met GABA-mimetische anesthetica worden voorkomen. De duur van de blokkade van de glutamaatreceptor (NMDA-subtype) lijkt in dit proces de bepalende factor. Het is onduidelijk of, en zo ja, in welke mate deze effecten bij de mens te verwachten zijn; tot nu toe zijn nog geen effecten gemeld, hoewel distikstofoxide al meer dan 150 jaar wordt gebruikt.

Distikstofoxide inactieveert vitamine B<sub>12</sub>, een co-enzym van methioninesynthase, een enzym dat betrokken is bij de synthese van tetrahydrofolaat en methionine, die nodig zijn voor de DNA-synthese en voor methyleringsprocessen in het lichaam.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

- Bewaar de gascilinders bij een temperatuur tussen -20 °C en +65 °C.
- Bewaar de gascilinders in een goed geventileerde ruimte die uitsluitend bedoeld is voor het bewaren van medicinale gassen. Deze opslagruimte mag geen brandbare materialen bevatten.
- Elk contact met vet, olie of andere koolwaterstoffen is verboden.
- Bewaar gascilinders rechtop, behalve gascilinders met een bolronde bodem, die liggend of in een krat moeten worden bewaard.
- Bescherm gascilinders tegen vallen en schokken door ze bijvoorbeeld vast te zetten of in een krat te plaatsen.
- Gascilinders die een ander type gas bevatten of een andere samenstelling hebben, moeten gescheiden worden opgeslagen.
- Sla volle en lege gascilinders gescheiden op.
- Bewaar gascilinders niet in de nabijheid van een warmtebron.
- Bewaar gascilinders afgedekt en beschermd tegen atmosferische invloeden.
- De afsluiters van gascilinders voor distikstofoxide zijn voorzien van een breekplaat om uiteenbarsten van de cilinder door een te hoge interne druk te voorkomen. De breekplaat kan defect raken als de temperatuur te hoog is. Dan 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 SOL is verpakt in gascilinders als een vloeistof onder de eigen dampdruk.

De gascilinders zijn van staal of aluminium. De kranen zijn van messing, staal of aluminium. De cilinders zijn voorzien van een kleurcodering: de cilinder zelf is helderwit (RAL 9010) en de schouder gentiaanblauw (RAL 5010).

Gascilinders van  $x$  liter bevatten  $y$  kilogram (massa-eenheid) distikstofoxidegas bij een druk van 45 bar (bij 15 °C).

Inhoud in liters (x)	1	2	3	5	10	20	30
Aantal kg distikstofoxide (y)	0,75	1,5	2,25	3,75	7,5	15	22,5
Inhoud in liters (x)	40	50	12*40	12*50	16*40	16*50	
Aantal kg distikstofoxide (y)	30	37,5	360	450	480	600	

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Houd u aan de instructies van de leverancier, en vooral aan het volgende:

- Distikstofoxide mag pas worden toegediend als tussen de cilinder en de patiënt een geschikte druk- en debietregeling is aangebracht.
- 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 tegelijk met de toediening van zuurstof plaats te vinden met gebruikmaking van een veilige mengvoorziening; de druk van distikstofoxide in de leidingen dient steeds lager te zijn dan de zuurstofdruk.
- Bij gebruik van een variabele menger wordt controle met een zuurstofanalyser aanbevolen.
- De gascilinder mag niet worden gebruikt als deze zichtbaar beschadigd is of als wordt vermoed dat deze beschadigd is of aan extreme temperaturen blootgesteld is geweest.
- Elk contact met olie, vet of andere koolwaterstoffen moet worden vermeden.
- Alleen apparatuur die geschikt is voor het specifieke type gascilinder en het specifieke gas mag worden gebruikt.
- Om het risico van beschadiging te voorkomen mag bij het openen of sluiten van de cilinderafsluiter geen tang of ander gereedschap worden gebruikt.
- De verpakkingsvorm mag niet worden veranderd.
- In geval van lekkage dient de afsluiter van de gascilinder direct te worden gesloten, mits dit veilig kan worden gedaan. Als de afsluiter niet kan worden gesloten, moet de cilinder naar een veilige plaats in de buitenlucht worden gebracht zodat hij kan leeglopen.
- Sluit de afsluiters van lege gascilinders.
- Overhevelen van gas onder druk is niet toegestaan.
- Te gebruiken installaties, met centrale opslag, distributienetwerken, drainage, afnamepunten en aansluitingen dienen te voldoen aan de actuele wetgeving.
- Distikstofoxide kan gloeiende of smeulende materialen plotseling doen ontvlammen; het is daarom verboden te roken of open vuur te hebben in de nabijheid van een gascilinder.

- Distikstofoxide is een niet-toxisch brandvoedend gas. Het is zwaarder dan lucht. Het kan explosieve mengsels vormen in combinatie met ontvlambare, anesthesische gassen of dampen, zelfs in afwezigheid van zuurstof.
- Retourneer de lege cilinder aan de leverancier.

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SOL S.p.A.  
via Borgazzi, 27  
20900 Monza  
Italië

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

RVG 32961

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2009  
Datum van laatste verlenging: 2 december 2017

## **10 DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8: 29 juli 2020