

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Niontix, medicinaal gas, vloeibaar gemaakt, 100% v/v

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Distikstofoxide (N₂O), medicinaal, 100% v/v

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, vloeibaar gemaakt
Kleurloos en geurloos gas

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Niontix 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.
- Niontix wordt gebruikt als basis-anestheticum in combinatie met inhalatie anesthetica, intraveneuze anesthetica (thiopental, propofol), opiaten, en/of spierverslappers. Medicinale zuurstof wordt bijgemengd in een concentratie van minimaal 21% v/v.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Voor het verkrijgen van anesthesie fungeert distikstofoxide als basis-anestheticum.

Distikstofoxide alleen, met een maximaal toegestane concentratie van 79 % v/v, kan geen anesthesie induceren. In combinatie met andere inhalatie-anesthetica zorgt distikstofoxide voor een versnelde opname van beide inhalatieanesthetica door het zogenaamde “concentratie- en second-gas” effect. De inductietijd bedraagt 2-5 min. De concentratie distikstofoxide tijdens de inductie-fase is maximaal 79 % v/v. Na de inductie-fase bedraagt de benodigde hoeveelheid distikstofoxide als basis-anaestheticum tussen de 50 en 70 % v/v, aangevuld met medicinale zuurstof. De benodigde hoeveelheid van het tweede inhalatie-anestheticum neemt met ongeveer 1 % van haar Minimal Alveolar Concentration (MAC) af voor elke volume % distikstofoxide die wordt geïnhaleerd. Voor onderhoudsdoseringen van distikstofoxide en aanvullend inhalatieanestheticum wordt verwezen naar de respectievelijke producteninformatie.

In geval van combinatie met intraveneuze anesthetica zal vooraf op basis van de theoretische Minimal Alveolar Concentration waarde van distikstofoxide (circa 105% v/v) een gereduceerde dosis voor het intraveneuze anestheticum worden berekend en toegediend. De geïnhaleerde concentratie distikstofoxide zal niet meer bedragen dan 70 % v/v en naar beneden worden bijgesteld op geleide van klinische parameters.

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

Wijze van toediening

Distikstofoxide wordt uitsluitend toegediend na menging met minimaal 21% zuurstof met daarvoor geschikte 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 en 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 wetgeving voor toediening van distikstofoxide, met name in relatie tot zwangere medewerkers, moeten worden gevolgd.

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

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten voor wie beademing met medicinale zuurstof 100% is geïndiceerd
- Bewustzijnsstoornissen, die de medewerking van de patiënt belemmeren
- Aandoeningen gepaard gaand met luchthoudende ruimtes (pneumothorax, bulleus emphyseem, Caissonziekte of onderdrukziekte, vrije lucht in het abdomen)
- Intracraniale hypertensie
- Acute intestinale obstructie
- Aangezichtstrauma in de zone waar het masker op het gezicht wordt geplaatst
- Na een intra-oculaire injectie met gas (SF_6 , C_3F_8) vanwege het risico op verdere expansie van de gasbel met blindheid tot mogelijk gevolg
- Vitamine B12 deficiëntie in de vroege zwangerschap

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanwege de hoge concentraties van distikstofoxide, die gewoonlijk voor inductie worden gebruikt, moet voorafgaand aan de toediening stikstof uit het toedieningssysteem worden verdreven. De patiënt moet tegelijkertijd worden overbeademd met zuurstof.

De zuurstoffractie in het geïnhaleerde gasmengsel (FiO_2) moet op tenminste 21% gehouden worden tijdens de inductiefase. In de praktijk wordt vaak 30% als ondergrens gehanteerd. De geïnhaleerde zuurstoffractie kan indien nodig worden verhoogd tot 100%. De zuurstofspanning moet boven de 8,0 kPa ofwel 60 mmHg blijven met een zuurstofsaturatie van hemoglobine (>90%). Regelmatige controle door middel van meting van arteriële zuurstofspanning (PaO_2) of pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO_2)) en door middel van klinische beoordeling is noodzakelijk. Daarbij wordt gestreefd naar een zo laag mogelijke effectieve zuurstofconcentratie in de inademingslucht voor de individuele patiënt.

Bij onvoorziene gevallen van cyanose tijdens een anesthesie met een apparaat dat zuurstof en distikstofoxide toedient, is het in de eerste plaats aangewezen de toevoer van distikstofoxide 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/zuurstof kan hypoxie ontstaan, geïnduceerd door het uitreden van distikstofoxide uit het lichaam in de longen. Het

wordt aanbevolen na het beëindigen van de toediening van distikstofoxide, de longen tijdelijk met 100% medicinale zuurstof te ventileren.

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

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

- Het toedienen van distikstofoxide kan de druk in het ballonnetje van een tracheale tube doen stijgen.
- Gedecompenseerde hartinsufficiëntie.
- Hypovolemische patiënten door shock of hartfalen (ernstige hypotensie).
- Patiënten met een onbehandelde vitamine B12 deficiëntie, pernicieuze anemie, ziekte van Crohn of vegetariërs.
- 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.
- Sikkelcelanemie
- Bij bevallingen, waar co-administratie van distikstofoxide en opiaten niet aan te bevelen is, aangezien het bewustzijnsverlies kan induceren.
- Na een intraoculaire injectie moet voldoende tijd verstreken zijn, omdat anders het risico op visuele stoornissen bestaat.
- Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines bij angst in verband met tandheelkundige ingrepen, aangezien bewustzijnsverlies kan optreden

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

Bij het gebruik van distikstofoxide zal dit gas gedeeltelijk vanuit de patiënt in de omgevingslucht terecht komen. Het gebruik van dubbel afgezogen gezichtsmaskers en een voldoende hoge ventilatiegraad (20x/uur) moet 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 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 te worden gevolgd.

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

Herhaaldelijke toediening of blootstelling aan distikstofoxide kan tot verslaving leiden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een bekend verleden van (drugs)verslaving of bij zorgprofessionals met beroepsmatige blootstelling aan distikstofoxide.

Distikstofoxide veroorzaakt de inactivatie van vitamine B12, welke een cofactor (co-enzym) is van methionine synthase. Daarbij wordt de omzetting van foliumzuur verstoord en wordt de DNA synthese verminderd als gevolg van langdurige blootstelling aan distikstofoxide. Langdurige blootstelling aan of regelmatig gebruik van distikstofoxide kan ook megaloblastaire mergveranderingen, myeloneuropathie en subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg tot gevolg hebben. Distikstofoxide dient gebruikt te worden onder toezicht van een

zorgprofessional en relevante bloedwaardes dienen beoordeeld te worden. Dit dient gedaan te worden door een gespecialiseerd hematoloog.

Hematologische beoordeling dient megaloblastische verandering in rode bloedcellen en hypersegmentatie van neutrofielen te omvatten. Neurologische toxiciteit kan optreden zonder het zien van bloedarmoede of macrocytose en met vitamine B12-spiegels in het normale bereik. Bij patiënten met niet-gediagnosticeerde subklinische deficiëntie van vitamine B12 is neurologische toxiciteit opgetreden na eenmalige blootstelling aan distikstofoxide tijdens anesthesie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen rapporten over farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen bekend. Distikstofoxide heeft een directe interactie met opiaatreceptoren (subtypes OP2 en OP3), GABA-receptoren (subtype A) en glutamaatreceptoren (subtype NMDA).

Interacties met co-medicatie zijn uit deze interacties te verklaren.

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

Distikstofoxide verlaagt de Minimal Alveolar Concentration-waarde van inhalatieanesthetica.

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

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

Benzodiazepines en barbituraten hebben een interactie met respectievelijk de benzodiazepinereceptor en een allosterische bindingsplaats op het GABA-receptor complex en versterken het effect van distikstofoxide.

Onverzadigd hemoglobine kan optreden wanneer distikstofoxide gecombineerd is met sedativa.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bepaalde gegevens over kortdurend gebruik van distikstofoxide in de zwangerschap bij de mens laten geen verhoogd risico op congenitale afwijkingen zien. Distikstofoxide kan in zeldzame gevallen bij de neonat ademhalingsdepressies veroorzaken. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van distikstofoxide in moedermelk. Na kortdurend toediening van medicinale distikstofoxide is echter onderbreking van de borstvoeding niet nodig.

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

Distikstofoxide beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er wordt aanbevolen om geen voertuigen te besturen gedurende 24 uur na een algehele anesthesie met distikstofoxide in combinatie met andere anesthetica of analgetica.

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

4.8 Bijwerkingen

De bekende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de verschillende orgaansystemen. Ordening op basis van frequentie is niet goed mogelijk, omdat in deze context 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.

Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen

Systeem orgaan klasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10000, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	–	–	–	–	–	Leukopenie, megoblastische anemie, agranulocytopenie
Psychische stoornissen	–	–	–	–	–	Voorbijgaande psychose, verwarring, angstig en euforische stemming Addiction
Zenuwstelsel-aandoeningen	–	–	–	–	–	Epilepsie, verhoogde intracraniale druk, paraparese, hoofdpijn, Myeloneuropathie, Neuropathie, Subacute degeneratie van het ruggenmerg <u>Gegeneraliseerde aanvallen</u>
Oog-aandoeningen						Oogbeweging aandoening** verhoogde intraoculaire druk***
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	–	–	Gevoel van druk in het middenoor	–	–	–
Hartaandoeningen:						aritmie, hartfalen, pulmonaire hypertensie, systemische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	–	–	–	–	–	Ademhalingsdepressie****
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid, braken	–	Opgeblazen gevoel	–	–	–
Lever- en galaandoeningen						Geelzucht, verhoogde leverenzymen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	–	Duizeligheid, gevoel van intoxicatie*	–	–	–	Maligne hypothermie, hyperthermie

* Alleen wanneer distikstofoxide wordt gebruikt als enig middel

** Vermindering van de snelheidwinst van de oogbeweging

*** Tijdelijke druk- en/of volumeverhoging van het oog na injectie met gasvormend geneesmiddel.

**** Apneu, pneumomediastine, subcutane emfyseem en symptomen vergelijkbaar met reversibele bronchiolitis.

Diffusie-hypoxie gedurende enkele minuten na het beëindigen van de toediening van distikstofoxide.

Er bestaat geen bewijs dat distikstofoxide hypoxemie of een verhoogde slijmproductie, veroorzaakt

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

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

Bij overdosering dient de toediening van distikstofoxide 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 is een relatief zwak anestheticum met goede analgetische eigenschappen. De analgetische werking van distikstofoxide berust op een effect op opiaatreceptoren en anesthesie door een effect op GABA- en glutamaatreceptoren. Distikstofoxide heeft geen spierrelaxerende werking. Bij een concentratie van 50% werkt distikstofoxide analgetisch; van een anaesthetische werking is pas sprake bij een concentratie van 105% (MAC). Anesthetische werking wordt slechts bereikt bij gelijktijdige toediening van intraveneuze anesthetica of andere inhalatie anesthetica. In een dergelijke combinatie met andere inhalatieanaesthetica verlaagt een concentratie van 50% - 70% distikstofoxide de gemiddelde minimale alveolaire concentratie (MAC) nodig voor de anesthesie met circa de helft.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

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

Distributie:

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

Metabolisme:

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

Eliminatie:

Distikstofoxide wordt onveranderd en snel uitgescheiden via de longen met 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 reversibele schade veroorzaken aan de neuronen in de posterior singulate/retrosplenial cortex. Verdere blootstelling kan leiden tot neuronale celdood. Deze neurotoxische effecten, inclusief celdood, kunnen door 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 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, en dat er dan altijd sprake is van gelijktijdige toediening van andere anesthetica, is het moeilijk te beoordelen in hoeverre deze effecten worden verminderd of door deze laatste anesthetica worden voorkomen.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Er zijn geen hulpstoffen aanwezig.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Niontix is houdbaar tot 5 jaar na de verpakkingsdatum, maar uiterlijk tot op het einde van het jaar van herkeuring van zijn verpakking.

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 worden tegen vallen of tegen schokken door bijvoorbeeld de volgende voorzorgsmaatregelen te nemen: 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.
- Volle en lege gascilinders dienen gescheiden te worden opgeslagen.
- De gascilinders mogen niet worden opgeslagen in de nabijheid van warmtebronnen.
- Gascilinders dienen afgedekt en beschermd tegen weersinvloeden te worden opgeslagen.
- De afsluiters van gascilinders voor Niontix 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

Aard van de verpakking

2 l stalen cilinder met Pin index afsluiter

10 l stalen cilinder met Pin index afsluiter

40 l stalen cilinder met Pin index afsluiter

50 l stalen cilinder met Pin index afsluiter

Pakket 12x50 l stalen cilinders met Pin index afsluiter

Pakket 12x50 l stalen cilinders met draad afsluiter

Medicinale distikstofoxide wordt in gascilinders verpakt in vloeibare vorm onder de eigen gasdruk. Gascilinders met een inhoud van x liter bevatten y kilogram (massa-eenheid) distikstofoxidegas.

Inhoud (x) in liter	2	10	40	50	600 (12x50)
Aantal (y) kg distikstofoxidegas	1,5	7,5	30,0	37,5	450,0

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Volg de instructies van uw leverancier, in het bijzonder:

- Toediening van distikstofoxide mag alleen plaatsvinden als tussen de cilinder en de patiënt een geschikte druk- en debietregeling wordt toegepast.
- Voordat de afsluiter op de cilinder wordt geopend, dient de cilinder in verticale positie te worden geplaatst en tijdens de toediening in verticale positie te worden gehouden.
- De toediening van distikstofoxide dient gelijktijdig te gebeuren met de toediening van zuurstof door middel van een beveiligde menger; de druk van distikstofoxide in de leidingen dient steeds lager te zijn dan de druk van zuurstof.
- Bij gebruik van een variabele menger wordt controle met een zuurstofanalyser aanbevolen.
- Indien de gascilinder zichtbaar beschadigd is of indien er het vermoeden bestaat dat beschadiging of blootstelling aan extreme temperaturen is opgetreden, mag de gascilinder niet worden gebruikt.
- Alle contact met olie, vet of andere koolwaterstoffen dient te worden vermeden.
- Alleen apparatuur geschikt voor gebruik met de specifieke gascilinder en het specifieke gas mag worden gebruikt.
- Bij het openen en sluiten van de afsluiter van de gascilinder mag geen gebruik worden gemaakt van een tang of ander gereedschap, dit om het risico van beschadiging te voorkomen.
- Er mogen geen veranderingen aan de verpakkingsvorm worden aangebracht.
- 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.
- 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 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.
- Niontix is een niet-toxisch, brandvoedend gas. Het is zwaarder dan lucht. In verbinding met anesthetisch, ontvlambare gassen of dampen kan het explosieve mengsels vormen, zelfs in afwezigheid van zuurstof.
- Cilinder aan de leverancier retourneren wanneer deze leeg is.

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

Linde Gas Therapeutics Benelux BV
De Keten 7
5651 GJ Eindhoven
Nederland
Tel +31 (0)40-2825825

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

RVG 33168

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juli 2009

Datum van hernieuwing van de vergunning: 27 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 15 mei 2019