

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Medisch Distikstofoxide, Air Liquide Santé International 100 %, Medicinaal gas, vloeibaar gemaakt.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

100 % zuiver distikstofoxide (stikstofoxidule).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, vloeibaar gemaakt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Adjuvans bij anesthesie:

- * in combinatie met vluchtige anesthetica (gehalogeneerde verbindingen) of intraveneus toegediende middelen (barbituraten of niet-barbituraten), (narcotische) analgetica, curarepreparaten;
- * bij neuroleptanalgesie.

Pijnbestrijding: in dit geval wordt distikstofoxide in een gebruiksklaar equimoleculair mengsel met zuurstof (50 V%/50 V%) gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke anesthesische concentratie van distikstofoxide bedraagt 50-60% en kan tijdens de inleidingsfase oplopen tot 70-79%, waarbij de FiO_2 niet minder dan 21% mag bedragen.

Wijze van toediening

Inhalatie

4.3 Contra-indicaties

Patiënten die mechanische beademing met 100% zuivere zuurstof nodig hebben.

Distikstofoxide mag niet gebruikt worden in elke situatie waarbij lucht opgestapeld is in het lichaam en uitbreiding ervan gevaarlijk kan zijn, zoals:

- * Hoofdtrauma
- * Maxillofaciaal trauma
- * Pneumothorax
- * Emfyseem
- * Gasembolie
- * Decompressieongeval
- * Na een recente diepzee duik
- * Lucht encefalografie
- * Heelkunde aan de sinussen of het middenoor
- * Heelkunde aan het binnenoor
- * Significante hoeveelheid vrije lucht in het abdomen (bvb. Intestinale obstructie)
- * Als lucht in de epidurale ruimte geïnjecteerd werd voor de bepaling van de juiste positie van de naald voor epidurale anesthesie

Patiënten die recent een intraoculaire injectie van gas (zoals SF₆, C₃F₈, C₂F₆) ondergaan hebben, zolang een intraoculaire gasbel aanwezig is of binnen 3 maand na de laatste injectie met intraoculair gas. Uitbreiding van een intraoculaire gasbel kan ernstige visuele stoornissen veroorzaken (zie sectie 4.4, 4.8)

Aanhoudende blootstelling aan distikstofoxide gedurende meer dan 24 uur is niet aangewezen gezien de medullaire toxiciteit van het product.

Bij analgesie: Elke verandering van waakzaamheid, verhindert de medewerking van de patiënt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen:

- * Toediening van distikstofoxide kan de druk in de manchet van een trachea-intubatiecanule doen toenemen.
- * Zoals alle gasvormige narcotica vereist distikstofoxide een degelijke ventilatie van de lokalen waar het wordt gebruikt. De lokalen waar men regelmatig distikstofoxide toedient, dienen te beschikken over een systeem voor de recuperatie van gebruikte gassen of een geschikt ventilatiesysteem te hebben, zodat de concentratie aan distikstofoxide in de omgevingslucht minimaal blijft en onder de nationale blootstelling limieten.
- * Dit verbrandingbevorderend gas is zwaarder dan lucht en stapelt zich op laaggelegen plaatsen op.
- * Als algemene regel wordt de zorgverleners aangeraden om langdurig rechtstreeks inademen van de door de patiënten uitgeademde lucht te vermijden en om de lokalen, waar de anesthesie plaatsheeft, degelijk te ventileren.
- * Wanneer onverwacht cyanose optreedt tijdens een anesthesie, waarbij gebruik gemaakt wordt van een toestel dat zuurstof en distikstofoxide levert, moet dit als een overdosering beschouwd worden (zie rubriek 4.9). In geval van herhaalde voorvallen is het aan te raden het anesthesielokaal buiten gebruik te stellen en de uit de wandaansluitnippels afgetapte gassen te analyseren.
- * De toediening van het lachgas moet minstens 15 minuten voor de injectie van het oftalmisch gas gestopt worden.

Voorzorgen bij gebruik:

- * Gedecompenseerde hartinsufficiëntie.
- * De intercraniale druk moet van nabij gevolgd worden in patiënten met risico op intercraniale hypertensie aangezien een verhoging van de intercraniale druk werd opgemerkt tijdens de toediening van distikstofoxide in sommige patiënten met intercraniale afwijkingen.
- * Indien er geen permeabiliteit is van de buis van Eustachius, kan men oorpijn, middenoor problemen of een scheur in het trommelvlies waarnemen door een verhoging van de druk ter hoogte van de trommelvliesholte (zie rubriek 4.8).

Misbruik, verkeerd gebruik en afhankelijkheid: Een langdurige of herhaalde toediening kan leiden tot afhankelijkheid (zie rubriek 4.8). Voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden bij patiënten met een gekende voorgeschiedenis van toxicomanie of bij gezondheidsberoepsbeoefenaren blootgesteld aan distikstofoxide (zie rubriek 6.6).

Inactivatie van vitamine B12

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.

Een beoordeling van het vitamine B12 niveau moet overwogen worden bij personen met risico op vitamine B12 deficiëntie alvorens distikstofoxide te gebruiken. Risico factoren omvatten alcoholici, patiënten die lijden aan anemie, of atopische gastritis, vegetariërs, of personen die recent medicatie gebruikt hebben dat zou kunnen interfereren met het vitamine B12 en/of het folaat metabolisme (zie sectie 4.5 en 4.8).

Vitamine B12 supplementen zijn aangeraden in geval van een herhaalde en verlengde toediening.

Specifiek voor anesthesie:

Samenvatting van de productkenmerken

Een neurologische toxiciteit is vastgesteld bij patiënten met een ongediagnostiseerd subklinisch tekort aan vitamine B12 na eenmalige blootstelling aan distikstofoxide tijdens anesthesie.

- * Rekening houdend met de hoge concentratie van distikstofoxide die doorgaans vanaf de inleiding tot de anesthesie wordt gebruikt, dient vooraf alle stikstof uit het anesthesiecircuit te worden verwijderd en dient vooraf bij de patiënt een hyperoxygenatie te worden uitgevoerd.
- * Om de kans op hypoxie uit te sluiten wordt aanbevolen de FiO_2 te controleren. Deze mag niet minder dan 21% bedragen. Na stopzetting van de inhalatie van distikstofoxide dient de concentratie van de geïnhaleerde zuurstof tijdelijk te worden verhoogd.
- * De geïnhaleerde zuurstofconcentratie dient te worden gemeten; daarnaast is het aan te raden de zuurstofverzadiging van het slagaderlijk bloed te controleren (pulsoxymetrie).
- * Patiënten met hypovolemie, shock of een hartziekte (ernstige hypotensie).
- * Tijdens het ontwaken na een langdurige anesthesie met distikstofoxide dient er gedurende korte tijd zuurstof te worden toegediend om diffusiehypoxie te vermijden.

Specifiek voor analgesie

- * Met bleomycine behandelde patiënten, aangezien de hoge zuurstofconcentraties die tijdens de sedatie worden geïnhaleerd een verhoogd risico op longtoxiciteit inhouden.
- * Zelfadministratie verdient de voorkeur om een beoordeling van het bewustzijn mogelijk te maken.
- * Bij patiënten welke geneesmiddelen concomitant medicatie nemen, die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, voornamelijk morfine en benzodiazepinen, is er een verhoogd het risico op een diepe sedatie. Aandachtige monitoring is noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

- * Distikstofoxide kan in zeldzame gevallen ademhalingsdepressie veroorzaken in pasgeborenen (zie sectie 4.8) De pasgeborene dient onderzocht te worden voor een potentiële ademhalingsdepressie wanneer distikstofoxide gebruikt is rond de bevalling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentiëring van intraveneuze of inhalatieanesthetica, waardoor de dosis (thiopental, benzodiazepinen, narcotische analgetica) of de MAC van vluchtige anesthetica dient te worden verlaagd.

Potentialisering van hypnotische effecten van centraal zenuwstelsel onderdrukkende geneesmiddelen (opiaten, benzodiazepines en andere psychotrope geneesmiddelen) kan voorkomen in combinatie met distikstofoxide. Medicatie die interfereert met het vitamine B12 en/of folaat metabolisme kunnen de inactivatie van vitamine B12 door distikstofoxide potentialiseren (zie sectie 4.4 en 4.8)

Verhoogde toxiciteit van natriumnitroprussiaat door oxidatie van vitamine B₁₂.

Versterkte of langdurige neuromusculaire blokkade veroorzaakt door een niet-depolarisende spierverslapper (cisatracurium, pancuronium, gallamine, tubocurarine, vecuronium).

Patiënten die recent een intraoculaire injectie van gas (zoals SF₆, C₃F₈, C₂F₆) ondergaan hebben, zolang een intraoculaire gasbel aanwezig is of binnen 3 maand na de laatste injectie met intraoculair gas. Uitbreiding van een intraoculaire gasbel kan ernstige visuele stoornissen veroorzaken (zie sectie 4.4, 4.8)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid data bij zwangere vrouwen blootgesteld aan een eenmalige dosis distikstofoxide tijdens het 1e trimester (meer dan 1000 resultaten) doen geen invloed op misvormingen vermoeden. Bovendien is geen foetale of neonatale toxiciteit geassocieerd met het gebruik van distikstofoxide tijdens de zwangerschap. Daarom kan distikstofoxide gebruikt worden tijdens de zwangerschap indien klinisch vereist. Wanneer distikstofoxide gebruikt wordt rond de bevalling, dienen de pasgeborenen gecontroleerd te worden op mogelijke bijwerkingen (zie sectie 4.4 en 6.6).

Bij vrouwen die beroepsmatig in aanraking komen met chronische inhalatie van distikstofoxide tijdens de zwangerschap in afwezigheid van een geschikt recuperatie systeem voor gebruikte gassen of ventilatie systeem, werd een verhoogde incidentie van miskramen en misvormingen gerapporteerd. Deze bevindingen kunnen echter in vraag gesteld worden omwille van een methodologische bias en blootstellingcondities. Bovendien werd geen verhoogd risico geobserveerd in daaropvolgende studies waarin een geschikt recuperatie of ventilatie systeem geïmplementeerd was (zie sectie 4.4 over de noodzaak van een geschikt recuperatie of ventilatie systeem).

Borstvoeding

Samenvatting van de productkenmerken

Er zijn geen data betreffende excretie van distikstofoxide in moedermelk. Echter, na een kortdurende administratie van distikstofoxide, is, de korte halfwaarde tijd in acht genomen, onderbreking van de borstvoeding niet nodig.

Distikstofoxide kan dus gebruikt worden gedurende de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen relevante data beschikbaar bij mensen.

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

Na stopzetting van de behandeling met distikstofoxide en zeker na een langdurige toediening, dienen patiënten die moeten rijden of machines besturen, gemonitord worden totdat ze over dezelfde staat van alertheid beschikken als voor de toediening.

4.8 Bijwerkingen

Distikstofoxide diffuseert sneller in alle lichaamsholtes die lucht bevatten dan dat stikstof de holtes kan verlaten. Het gebruik kan zodoende leiden tot een expansie van de gesloten lichaamsholtes die gas bevatten.

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

De ongewenste effecten zijn opgelijst voor de MedDRA termen van frequentie

Zeer vaak:	≥ 1/10
Vaak:	≥ 1/100 tot < 1/10
Soms:	≥ 1/1 000 tot < 1/100
Zelden:	≥ 1/10 000 tot < 1/1 000
Zeer zelden:	< 1/10 000
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Klasse orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Aandoeningen van bloed- en lymfatisch	Niet bekend	Megaloblastaire anemie, pancytopenie, leucopenie, agranulocytose
Metabole en nutritionele stoornissen	Niet bekend	Vitamine B ₁₂ deficiëncie (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Psychische stoornissen	Soms	Euforie, agitatie, angst, dromen, hallucinaties
	Niet bekend	Misbruik en afhankelijkheid
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Paresthesie, diepgaande sedatie
	Niet bekend	Duizeligheid, myeloneuropathie, neuropathie, hoofdpijn, spastische paraparesie, verhoging van de intercraniale druk, gegeneraliseerde convulsies, subacute degeneratie van het beenmerg
Oogafwijkingen	Niet bekend	Ernstige visuele stoornissen (veroorzaakt door een expansie van een intraoculair gas, zie sectie 4.3 en 4.5)
Oor-en	Niet bekend	Oorpijn, middenoor

Samenvatting van de productkenmerken

evenwichtsstoornissen		afwijkingen, perforatie trommelvlies (bij een obstructie in de buis van Eustachius, zie sectie 4.4)
Ademhaling, thoracale en mediastale afwijkingen	Niet bekend	Respiratoire depressie (in pasgeborenen, wanneer distikstofoxide gebruikt werd rond de bevalling, zie sectie 4.4)
Gastrointestinale klachten	Vaak	Misselijkheid, braken

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

De gevolgen van een overdosering van distikstofoxide zijn te wijten aan zuurstoftekort, veeleer dan aan een rechtstreeks toxisch effect van distikstofoxide.

Als analgeticum, kan een overdosering resulteren in duizeligheid, bewustzijnsverlies, cyanose en dood ten gevolge van anoxie.

Bij algemene anesthesie, in geval van overdosering (concentratie geïnhaleerde distikstofoxide hoger dan 70 %), kan hypoxie voorkomen. De concentratie distikstofoxide dient verlaagd te worden, en indien noodzakelijk moeten specifieke maatregelen getroffen worden door de anesthesist.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

- Zwak anestheticum met analgetische werking en zonder spierverslappend effect: een concentratie van 60% distikstofoxide levert ongeveer 60% van de voor de anesthesie vereiste gemiddelde alveolaire concentratie (MAC).

Farmacotherapeutische categorie: algemene anesthetica, ATC code: N01AX13.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: zeer snel via de longen. Gezien het grote diffusievermogen en de geringe oplosbaarheid van distikstofoxide is de alveolaire concentratie na minder dan 5 minuten nagenoeg dezelfde als de geïnhaleerde concentratie.

Samenvatting van de productkenmerken

Transport: enkel in opgeloste vorm in het bloed.

Distributie: de concentratie in sterk gevasculariseerd weefsel, vooral in de hersenen, is na minder dan 5 minuten nagenoeg dezelfde als de geïnhalerde concentratie.

Biotransformatie: geen.

Eliminatie: via de longen, binnen enkele minuten bij normaal beademde patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ofschoon de experimentele omstandigheden bij dierproeven zeer sterk verschillen van de klinische omstandigheden bij de mens, heeft langdurige en herhaalde toediening van hoge concentraties distikstofoxide aan dieren tijdens de organogenese een teratogeen effect uitgewezen. Bij een evenwaardige anesthesie is de kans op teratogeniteit bij distikstofoxide het laagst: halothaan > enfluraan > distikstofoxide.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Zie rubriek 6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Kaders:/Gascilinders:

Bewaren beneden 50°C en niet in de nabijheid van warmtebronnen .

Verticaal opslaan, gascilinders goed vast snoeren om te vermijden dat ze omvallen of met elkaar in botsing komen.

Aanraking met vetten, oliën of andere koolwaterstoffen vermijden.

De lokalen waar distikstofoxide wordt gebruikt of bewaard, dienen degelijk te worden geventileerd.

Open vuur verboden.

Roken verboden.

Invetten verboden.

Gevaar voor verstikking.

De opslagplaats zuiver houden en met name brandbaar materiaal (papier, doek, olievlekken, enz.) verwijderen.

De opslagplaats moet omheind zijn en met een sleutel afgesloten worden. De sleutel wordt in een glazen kast bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Metalen kader (tot 444 kg) met specifieke kranen

Metalen gascilinders met verschillende inhoud, gaande tot 37 kg, met specifieke kranen (een R7 of MGE 512 uit messing of roestvrij staal, met een uitlaatfitting van type G, specifiek voor distikstofoxide).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ruimten waarin distikstofoxide 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 bloostellingscondities. 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)

De toediening van distikstofoxide dient:

Samenvatting van de productkenmerken

- gelijktijdig met de toediening van zuurstof te gebeuren middels een veiligheidsmenger, waarbij de druk in de leidingen met distikstofoxide steeds lager moet zijn dan in de zuurstofleidingen;
- gewaarborgd te zijn door de farmaceutische kwaliteit van het gas inzake zuiverheid;
- verzekerd te zijn door gebruik van zuurstofanalyseapparaten op de anesthesietoestellen en van regelbare mengers op toestellen met klein en hoog debiet, zodat het aan de patiënt toegediende mengsel kan worden ingesteld op 21 tot 100 V% zuurstof, die voorzien zijn van een pneumatische gasafsluiter bij een $FiO_2 < 20$ V% of een zuurstoftoevoerafsluiter, evenals van inlaatkleppen voor buitenlucht en uitgeademde lucht;
- te beantwoorden aan de veiligheidsvoorschriften van toepassing op met name de centrales, verdeelnetten, leidingen, slangen, wandcontactdozen en -aansluitingen (kleurcode, NF-normen).

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

Air Liquide Santé International
75, Quai d'Orsay
F-75341 Paris
Frankrijk

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

BE 180144 (Kaders tot 444 kg)/BE 180126 (Gascilinders tot 37 kg)
LU 2010010697 – Nationaal nr : 0240265 / 0240279 / 0240282 / 0240296 / 0240301 / 0240315 / 0240329
/ 0240332 / 0240346

AFLEVERING : Op medisch voorschrift

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 1997
Datum van laatste verlenging: 1 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

XX/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2023