

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NIONTIX 100%, lääkkeellinen kaasu, nesteytetty.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dityppioksidi (N₂O, lääkkeellinen ilokaasu) 100 %.

Ei sisällä apuaineita.

3. LÄÄKEMUOTO

Lääkkeellinen kaasu, nesteytetty.

Väritön kaasu, hieman makea maku ja haju

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dityppioksidia käytetään

- anestesiassa yhdessä muiden inhalaatio- tai laskimoanesteettien kanssa
- lyhytkaisten ja voimakkuudeltaan lievien tai keskivaikeiden kiputilojen hoitoon, kun tarvitaan nopeasti alkavia ja nopeasti loppuvia analgeettisia vaikutuksia.

Dityppioksidi on tarkoitettu kaikkiin ikäryhmiin kuuluville potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Dityppioksidia antavalla henkilöstöllä on oltava riittävästi tämän lääkevalmisteen käyttöön liittyvää koulutusta ja kokemusta. Dityppioksidia saa antaa vain silloin, kun käytössä on soveltuvat laitteet hengitystien avoimuuden välittömään varmistamiseen ja puhallus-paine lue lvytyksen aloittamiseen tarvittaessa.

Annostus

Yleis anestesia

Yleisanestesiassa dityppioksidia käytetään yleensä 35–75-prosenttisina seoksina, jotka sisältävät happea ja tarvittaessa muita anesteetteja.

Pelkkä dityppioksidi ei ole yleensä riittävän tehokas kirurgiseen anestesiaan, joten yleisanestesiassa sitä on käytettävä sen vuoksi yhdessä muiden anesteettien kanssa.

Dityppioksidilla on additiivinen vaikutus useimpien muiden anesteettien kanssa (ks. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset, kohta 4.5).

Dityppioksidia käytetään yleisesti yhdistettynä happeen esimerkiksi seoksena, jossa on yksi osa happea ja kaksi osaa dityppioksidia, jolloin happea on noin 33 % ja dityppioksidia 66 %.

Pelkän dityppioksidin vaikutukset eivät ole potilaan iästä riippuvia, mutta yhdessä muiden anesteettien kanssa annettuna seoksen vaikutus on tavallisesti vanhemmilla potilailla voimakkaampi

kuin nuoremmilla. Huomattavampi vaikutus voidaan havaita vanhemmissa ikäryhmissä MAC-arvoa laskevan vaikutuksen lisääntyessä 40–45 ikävuoden jälkeen.

Analgesia, tietoinen sedaatio

Dityppioksidilla on analgeettisia ja sedatiivisia ominaisuuksia.

Pelkällä dityppioksidilla on annoksesta riippuvainen analgeettinen ja sedatiivinen vaikutus 30-60 tilavuusprosentin pitoisuuksina.

Enintään 50–60 %:n pitoisuuksilla dityppioksidi lievittää kipua, sedatoi ja vähentää agitaatiota vaikuttamatta tavallisesti tajunnan tasoon tai kykyyn reagoida puheeseen.

Dityppioksidia on käytettävä koko toimenpiteen ajan tai niin kauan, kuin analgeettista vaikutusta tarvitaan.

Hengitys, verenkierto ja suojarefleksit pysyvät yleensä normaaleina tällaisilla pitoisuuksilla.

Turvallisen happiosuuden varmistamiseksi dityppioksidia ei pidä antaa yli 70-75 prosentit pitoisuuksina (katso myös yliannostus, kohta 4.9).

Jos potilaan hapetus on heikentynyt, yli 30 prosentit happiosuus saattaa olla tarpeellinen. Dityppioksidia voidaan antaa 6 tunnin ajan ilman hematologista valvontaa potilaille, joilla ei ole riskitekijöitä (katso varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset, kohta 4.4).

Lapsiväestö

Annostelusuositukset eivät eroa lapsiväestön kohdalla

Dityppioksidia voidaan käyttää proseduraalisen kivun hallintaan ja osana yleisanestesiaa. Vaikutukset lisääntyvät käytetyn annoksen myötä, ja lapset voivat menettää tajuntansa ja myös suojarefleksinsä annoksen ollessa suuri. Niin kutsuttu oksennusrefleksi voi näin ollen vaarantua pitoisuuden ollessa suuri. Lääkärin on varmistettava asianmukainen annostelu ja potilaan valvonta. Käyttö yhdessä muiden huumausainelääkkeiden ja/tai kipulääkkeiden kanssa voimistaa sedatiivista vaikutusta ja lisää refleksien häviämisen riskiä.

Antotapa

Varoitukset ennen lääkkeen käsittelyä ja antoa, katso erityiset varoitukset hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet (kohta 6.6).

Dityppioksidi on annettava inhalaationa (ts. potilaan hengittäessä itse tai kontrolloidun ventilaation yhteydessä).

Dityppioksidia on annettava yhdessä hapen kanssa erikoislaitteilla, joilla voidaan antaa dityppioksidin ja hapen seosta. Näissä laitteissa on oltava happipitoisuuden seuranta- ja hälytysominaisuus, jotta välttytään antamasta hypoksista kaasuseosta ($FiO_2 < 21$ tilavuusprosenttia).

Anestesiassa dityppioksidia annetaan erikoislaitteilla, joilla uloshengitetty kaasu kierrätetään ja voidaan hengittää uudelleen (kierrätysjärjestelmä uudelleenhengitystä varten).

Dityppioksidia on annettava vain tiloissa, joissa on riittävä ilmanvaihto ja/tai kaasunpoisto, jotta ympäröivän ilman kaasupitoisuus ei nouse suureksi. Ilmanlaadun on oltava paikallisten määräysten mukainen, ja dityppioksidille altistuminen työpaikalla ei saa ylittää kansallisesti määritettyjä hygieenisiä raja-arvoja. (katso varoitukset, kohta 4.4)

4.3 Vas ta-aihe e t

Kun dityppioksidia hengitetään sisään, kaasukuplat (kaasuembolukset) ja kaasulla täyttyneet ontelot saattavat laajentua dityppioksidin suuren diffuusio- ja osmoosikykyyn takia. Tästä syystä dityppioksidi on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- potilaille, joilla on merkkejä tai oireita ilmarinnasta, pneumoperikardiumista, vaikeasta keuhkolaajentumasta, kaasuemboliasta tai vaikeasta päävammasta.
- äskettäisen sukeltamisen jälkeen (sukeltajantautiriskin takia).
- sydän-keuhkokoneen avulla äskettäin tehdyn kardiopulmonaalisen ohituksen jälkeen.
- potilaille, joiden silmään on äskettäin injektoitu kaasua (esim. SF₆, C₃F₈), kunnes kyseinen kaasu on täysin absorboitunut. Riskinä on kaasukuplan laajeneminen edelleen, mikä saattaa johtaa sokeutumiseen.
- potilaille, joiden maha-suolikanava on merkittävästi laajentunut.

Dityppioksidi on vasta-aiheinen myös:

- potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta tai sydämen toiminnan vaikea heikkeneminen (esim. sydänleikkauksen jälkeen), koska lievä sydänlihasta lamaannuttava vaikutus saattaa edelleen heikentää sydämen toimintaa
- potilaille, joilla on merkkejä sekavuustilasta, tajunnanmuutoksista tai joilla ilmenee muita merkkejä suurentuneesta kallonsisäisestä paineesta, koska dityppioksidi voi suurentaa sitä lisää.
- potilaille, joiden tajunta tai yhteistyökyky ja kyky noudattaa ohjeita on heikentynyt, kun dityppioksidia käytetään kivunlievitykseen. Dityppioksidin aiheuttaman sedaation syveneminen saattaa vaikuttaa luontaisiin suojareflekseihin.
- potilaille, joilla on diagnosoitu mutta hoitamaton B₁₂-vitamiinin tai foolihapon puutos tai joilla on diagnosoitu näiden vitamiinien aineenvaihduntaan vaikuttava geneettinen entsyymijärjestelmän häiriö.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dityppioksidin vaikutukset kardiovaskulaariseen järjestelmään ovat vähäiset terveillä potilailla, joilla on hyvät kardiovaskulaariset toiminnot. Dityppioksidilla on osoitettu olevan lievästi sydänlihaksen supistustoimintaa hidastava vaikutus, mutta sitä kompensoi sydämen sympaattisen stimulaation vähäinen suureneminen niin että merkittävää kokonaisvaikutusta verenkiertoon tavallisesti ei ole. Mahdollisen sydänlihasta lamaavan vaikutuksen vuoksi dityppioksidin käytössä on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, kun sitä annetaan potilaille, joilla on lievä- tai keskivaikea sydämen toiminnan vajaus ja se on vasta-aiheinen potilailla, joilla on olemassa oleva vaikea sydämen vajaatoiminta tai vaikea sydämen toimintahäiriö.

Dityppioksidia on käytettävä vain sellaisissa paikoissa, joissa voidaan antaa lisähapetta ja joissa on läsnä hätätoimenpiteisiin koulutettua henkilöstöä.

Dityppioksidi voi diffundoitua tilaan, jossa on ilmaa. Dityppioksidi voi siten lisätä välikorvan ja muiden kaasutäytteisten elimistön onteloiden painetta. Dityppioksidin antaminen voi myös lisätä painetta pallokatetreissa esimerkiksi henkitorven intubaatiassa.

Dityppioksidia ei pidä käyttää ilmateihin kohdistuvan laserkirurgisen toimenpiteen aikana räjähdysmäisen palamisen riskin vuoksi.

Yleisanestesiaa, jossa on käytetty suurta dityppioksidipitoisuutta, seuraa kliinisesti hyvin tunnistetty hypoksian (diffuusiohypoksian) riski, joka johtuu paitsi keuhkorakkuloissa olevasta kaasuseoksesta, myös refleksiivisestä vasteesta hypoksiaan, hyperkapniaan ja hypoventilaatioon. Yleisanestesian jälkeen on suositeltavaa antaa lisähapetta ja seurata happisaturaatiota pulssioksimetrin avulla, kunnes potilas herää.

Työperäinen altistus, ympäröivän ilman saastuminen

Tavoitteena on oltava hyvä työympäristö, jonka dityppioksidipitoisuudet ovat mahdollisimman matalia paikallisten määräysten mukaisesti.

Tällä hetkellä ei ole mahdollista dokumentoida selkeää syy-yhteyttä uloshengityksen dityppioksidin jäännöspitoisuuksille altistumisen ja minkäänlaisten negatiivisten terveysvaikutusten välillä. Alentuneen hedelmällisyyden riskiä, josta on raportoitu lääkintä- tai avustavassa hoitohenkilöstössä kroonisen altistuksen aikana sekä puutteellisella ilmanvaihdolla varustetuissa huoneissa, ei voida kokonaan sulkea pois.

Huoneissa, joissa käytetään toistuvasti dityppioksidia, on oltava asianmukainen ilmanvaihto tai puhdistusjärjestelmä, jonka avulla ympäröivän ilman dityppioksidipitoisuus saadaan pidetyksi alle kansallisten ohjeistusten, työperäisen altistumisen raja-arvon (OEL), jota arvioidaan yleisesti aikapainotetun keskiarvon (TWA) avulla. Katso myös ympäristöriskin arviointi kohdasta 5.3. Voimassa olevia hygieenisiä raja-arvoja matalampiin arvoihin ei katsota liittyvän terveysriskejä (edes pitkäaikaisessa altistuksessa). Dityppioksidin suhteen vaarattoman ympäristön raja-arvona pidetään tällä hetkellä kahdeksan tunnin työjakson keskimääräistä arvoa, joka on pienempi kuin 25–100 ppm (TWA-arvo alle 25–100 ppm = 0,0025–0,01 %).

Mahdollinen väärinkäytön riski tulee tunnistaa. Dityppioksidin toistuva annostelu tai sille altistuminen voivat johtaa riippuvuuteen. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan taustalla on aiempaa väärinkäyttöä tai terveydenhuollon ammattilainen altistuu työssään dityppioksidille.

Dityppioksidi inaktivoi B12-vitamiinia, joka on metioniinisyntaasin osatekijä. Sen seurauksena folaattineenvaihdunta häiriintyy ja DNA-synteesi heikkenee dityppioksidin pitkäaikaisessa käytössä. Dityppioksidin vaikutus DNA-synteesiin on syynä sen veren muodostukseen kohdistuviin haittoihin, sekä eläinkokeissa havaittuihin sikiövaurioihin. Dityppioksidin pitkäaikainen tai toistuva käyttö voi aiheuttaa luuytimen megaloblastisia muutoksia, myeloneuropatiaa ja selkäytimen subakuuttia yhdistelmätyyppistä rappeumaa. Dityppioksidia ei saa käyttää ilman tarkkaa kliinistä valvontaa ja hematologista seurantaa. Hematologia on konsultoitava tällaisissa tapauksissa.

Hematologisessa määrittämisessä on määritettävä punasolujen megaloblastinen muutos ja neutrofiilien yliliuskoittuminen. Neurologista toksisuutta voi ilmetä ilman anemiaa tai makrosytoosia ja B12-vitamiinipitoisuuden ollessa normaalirajoissa. Potilailla, joilla on ollut diagnosoimaton subkliininen B12-vitamiinipuutos, on esiintynyt neurologista toksisuutta dityppioksidin kerta-altistuksen jälkeen anestesian aikana.

Dityppioksidin vaikutus DNA-synteesiin on syynä sen veren muodostukseen kohdistuviin haittoihin, sekä eläinkokeissa havaittuihin sikiövaurioihin.

Dityppioksidia on annettava varoen potilaille, joilla on riski B12-vitamiinin tai foolihapon puutokseen, eli heille, joiden B12-vitamiinin ja/tai foolihapon saanti tai imeytyminen on vähentynyt tai joilla on näiden vitamiinien aineenvaihduntaan vaikuttava geneettinen entsyymijärjestelmän häiriö, tai immunosuppressiopotilaille.

Tämän vuoksi dityppioksidia ei tule käyttää pitkiä aikoja, esimerkiksi sedaatioon tehohoidossa. Tarvittaessa on harkittava B12-vitamiinin/foolihapon korvaushoitoa, jos dityppioksidia on annettu jatkuvalla annostelulla yli 6 tunnin ajan tai jos käyttö on toistuvaa, ja käytön on tapahduttava hematologisessa valvonnassa mahdollisten haittavaikutusten riskin minimoimiseksi.

Korkeat dityppioksidipitoisuudet (> 50 %) saattavat vaikuttaa suojareflekseihin ja tajunnan tasoon. Yli 60–70 %:n pitoisuudet aiheuttavat usein tajuttomuutta, ja niihin liittyy suurentunut suojarefleksien heikkenemisen riski.

Lapsiväestö

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimenpiteet ovat lapsiväestön kohdalla samat kuin aikuisväestön osalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistäminen muihin lääkevalmisteisiin

Dityppioksidilla on additiivisia yhteisvaikutuksia inhaloitavien ja/tai laskimoon annosteltavien anesteettien ja/tai muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden kanssa (esimerkiksi opiaattien, bentsodiatsepiinien ja muiden keskushermostoa stimuloivien lääkeaineiden kanssa).

Näillä yhteisvaikutuksilla on selviä kliinisiä vaikutuksia, jotka vähentävät dityppioksidin kanssa käytettävien lääkkeiden tarvetta. Yhdistäminen aiheuttaa tavallisesti vähemmän kardiovaskulaarista ja respiratorista lamaa ja edistää/nopeuttaa hätätilasta toipumista.

Dityppioksidi voimistaa metotreksaatin vaikutusta folaatin aineenvaihdunnassa.

Muut yhteisvaikutukset

Dityppioksidi aiheuttaa B12-vitamiinin (metioniinisyntetaasiin vaikuttavan tekijän) inaktivoitumista, mikä häiritsee foolihapon metaboliaa. Siten, pitkäkestoisen dityppioksidin annon seurauksena, DNA-synteesi heikkenee. Tästä voi seurata megaloplastisia muutoksia luuytimessä, mahdollinen polyneuropatia ja/tai subakuutti yhdistetty selkäytimen rappeuma (katso haittavaikutukset, kohta 4.8.)

Lapsiväestö

Muita yhteisvaikutuksia kuin aikuisväestöllä esiintyvät ei tunneta.

4.6 He delmällisyy s, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevien naisten kerta-altistumisesta dityppioksidille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana on olemassa paljon tietoa (yli 1000 altistustulosta). Tulokset eivät osoita epämuodostumatoksisuutta. Myöskään fetaalista tai neonataalista toksisuutta ei ole yhdistetty erityisesti dityppioksidille altistumiseen raskauden aikana. Näin ollen dityppioksidia voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Harvinaisissa tapauksissa dityppioksidi voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa. Kun dityppioksidia käytetään synnytysajankohdan lähellä, vastasyntynyttä on seurattava hengityslaman havaitsemiseksi sekä seurattava mahdollisia hoidon jälkeisiä sedatoivia vaikutuksia.

Haitallisten sikiövaikutusten riskiä ei ole havaittu naisilla, jotka ovat työperäisesti altistuneet dityppioksidin krooniseen hengittämiseen raskauden aikana asianmukaisen puhdistus- tai tuuletusjärjestelmän ollessa käytössä. (katso kohta 4.4 Työperäinen altistus, ympäröivän ilman saastuminen).

Imetys

Vaikka dityppioksidin erittymistä ihmismaitoon ei ole saatavilla tutkimustietoa, perustuen sen nopeaan eliminaatioon verenkierrosta keuhkojen kautta ja huonoon liukoisuuteen veressä ja kudoksissa, lapsen merkittävä altistuminen imetyksen kautta saadun maidon välityksellä ei ole todennäköistä. Imettämisen keskeyttäminen ei ole tarpeen lyhytaikaisen käytön jälkeen. Täten dityppioksidia voidaan antaa maidonerityksen aikana, mutta sitä ei tule antaa varsinaisen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisistä on saatavilla hyvin vähän tietoja. Dityppioksidin kliinisten annosten mahdollista vaikutusta hedelmällisyyteen ei tunneta (katso myös kohta 5.3). Kroonisen työperäisen altistumisen aiheuttamaa riskiä ei voida poissulkea (ks., kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dityppioksidi vaikuttaa sekä kognitiivisiin että psykomotorisiin toimintoihin. Dityppioksidi eliminoituu kehosta nopeasti lyhyen inhalaation as the sole agent jälkeen ja psykometrisia vaikutuksia on harvoin havaittavissa 20 minuuttia sen jälkeen, kun antaminen on lopetettu, vaikka sen vaikutus kognitiiviseen suorituskkykyyn voi kestää useiden tuntien ajan.

Kun dityppioksidia on käytetty ainoana vaikuttavana aineena, ajamista ja koneiden käyttöä ei suositella ainakaan 30 minuuttiin sen jälkeen, kun antaminen on lopetettu ja ennen kuin läsnä oleva hoitohenkilökunta on arvioinut potilaan mentaalisen tilan palautuneeksi.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukossa luetellut haittavaikutukset ovat peräisin julkisesti saatavilla olevasta lääketieteellisestä kirjallisuudesta ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä turvallisuustutkimuksista.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Elinjärjestelmän mukainen luokitus	Hyvin yleinen (≥1/100)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinaisen (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos	-	-	-	-	-	Leukopenia, megaloblastinen anemia
Psyykkiset häiriöt	-	Euforia	-	-	-	Psykoosi, sekavuus, levottomuus, riippuvuus
Hermosto	-	Huimaus, heikotus	Voimakas väsymys	-	Parapareesi	Yleistyneet kohtaukset
Kuulo ja tasapainoelin	-	-	Paineen tuntu välikorvas	-	-	-
Ruoansulatuselimistö	-	Pahoinvointi, oksentelu	Paisuminen, suurentunut	-	-	-
Yleisoireet ja antopakkassa todettavat haitat	-	Huimaus, huumaantunut olo *	-	-	-	-
Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöt	-	-	-	-	-	Hengitystoimintojen lamautuminen

* Silloin, kun diyyppioksida käytetään yksinään

Epäillyssä tai vahvistetussa B12-vitamiinin puutoksessa tai metioniinisyntetaasiin kohdistuvaan vaikutukseen sopivien oireiden ilmetessä tulee antaa B-vitamiinin korvaushoitoa metioniinisyntetaasin inhibitioon liittyvien haittavaikutusten/oireiden, kuten leukopenian, megaloblastisen anemian ja polyneuropatian riskin minimoimiseksi.

Lapsiväestö

Lapsiväestössä ei tunneta muita epätoivottuja vaikutuksia kuin aikuisilla havaitut.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

NIONTIX-kaasua on käytettävä aina yhdessä riittävän hapen kanssa, jotta riittävä hapetus/happisaturaatio voidaan taata. Antovälineiden ei pidä sallia alle 21 prosentin happipitoisuutta.

Liian korkeat dityppioksidipitoisuudet aiheuttavat hapenpuutetta (hypoksiaa), joka voi johtaa tajuttomuuteen.

Jos hypoksemiaa ilmenee liian korkean dityppioksidipitoisuuden vuoksi, pitoisuutta on pienennettävä tai antaminen on keskeytettävä. Happipitoisuutta on suurennettava ja muutettava siten, että happisaturaatio saadaan palautettua riittäväksi.

Jos dityppioksidin analgeettisen antamisen aikana potilaassa näkyy merkkejä vireystason heikentymisestä tai jos potilas ei reagoi käskyihin riittävästi tai ollenkaan tai jos potilaassa on muita merkkejä huomattavasta sedaatiosta, antaminen on keskeytettävä ja potilaan on saatava "raitista ilmaa" ja/tai hänelle pitää antaa tarvittaessa lisähappea. Seuranta pulssioksimetrin avulla on suositeltavaa, kunnes potilas tulee tajuihinsa eikä ole enää hypoksinen.

Palautuvaa neurologista toksisuutta ja megaloplastisia muutoksia luuytimessä on myös havaittu poikkeuksellisen pitkäaikaisen inhalaation jälkeen.

Lapsiväestö

Yliannostuksen riski on lapsiväestöllä sama kuin aikuisväestöllä

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut yleisanesteetit, ATC-koodi: N01AX13.

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että dityppioksidilla on sekä suoria että epäsuoria vaikutuksia joidenkin hermojen välittäjäaineiden kulkuun sekä aivoissa että selkäytimessä. Sen vaikutus koko keskushermoston endorfiinijärjestelmään on todennäköisesti yksi keskeisistä mekanismeista sen analgeettisten vaikutusten taustalla. Tulokset ovat osoittaneet myös, että dityppioksidi vaikuttaa noradrenaliinin aktiivisuuteen selkäytimen posteriorisessa sarvessa ja että sen analgeettiset vaikutukset riippuvat jossain määrin spinaalisesta inhibitiosta.

Dityppioksidilla on sensorisiin ja kognitiivisiin toimintoihin kohdistuvia annoksesta riippuvia vaikutuksia, jotka ilmenevät 15 tilavuusprosentista alkaen. Pitoisuudet, jotka ylittävät 60–70 tilavuusprosenttia, aiheuttavat tajuttomuutta. Dityppioksidilla on annoksesta riippuvia analgeettisia ominaisuuksia, jotka ovat kliinisesti havaittavissa, kun pitoisuus uloshengityskaasussa on noin 20 tilavuusprosenttia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Dityppioksidia annetaan inhalaationa. Sen imeytymä riippuu sisään hengitetyn kaasun ja ventiloitujen alveolaaristen osien läpi kulkevan veren välisestä painegradientista.

Jakautuminen

Jakautuminen kehon kudoksiin riippuu perfuusiosta ja veren dityppioksidipitoisuudesta suhteessa sen suurimpaan mahdolliseen arvoon. Jakautuminen muihin kudoksiin riippuu liukenevuudesta, jota säätelee yksittäisten kudosten jakaantumiskerroin. Dityppioksidi liukenee heikosti vereen ja muihin osiin, mikä saa aikaan nopeasti tasapainon sisään hengitetyn ja ulos hengitetyn kaasupitoisuuden välille.

Poistuminen

Dityppioksidi on inertti eikä metabuloidu. Se poistuu keuhkorakkuloiden ventilaation kautta ja hengitetään ulos. Eliminaatio riippuu täysin keuhkorakkuloiden erityksestä ja ventilaatiosta. Kun dityppioksidin antaminen lopetetaan, eliminaation vaatima aika vastaa saturaatioaikaa.

5.3 Pre kliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisellä

Pitkäaikaisen jatkuvan altistumisen 15–50-prosenttiselle dityppioksidille on osoitettu aiheuttavan neuropatiaa hedelmälepakoille, sioille ja apinoille.

Rotille tehdyissä kokeissa dityppioksidilla on havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, kun pitkäkestoinen altistuspitoisuus on ollut yli 500 ppm.

Tiineinä olleilla rotilla, joita altistettiin 50–75-prosenttiselle dityppioksidille 24 tunnin ajan 6–12 tiineyspäivän ajan, esiintyi tavallista useammin keskenmenoja sekä sikiön kylkiluiden ja selkärangan epämuodostumia.

Jyrsijillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin lisääntymiselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia.

Pitkäaikainen altistuminen pienille dityppioksidipitoisuuksille (< 1 %) vaikutti haitallisesti uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen (pieni annosriippuvainen trendi hitaassa resorption kasvussa ja elävinä syntyvien määrän vähenemisessä).

Kaneilla ja hiirillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia.

Edellä kuvatut haittavaikutukset havaittiin suurella jatkuvalla annostuksella, joka ei ole edustava dityppioksidin lyhytaikaisen kliinisen käytön kannalta ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkkeellinen dityppioksidi voidaan sekoittaa ilmaan, lääkkeelliseen happeen ja halogenoituihin inhalaatioanesteetteihin.

6.3 Kesätoika

3 vuotta; pullo ≤ 5 litraa

5 vuotta; paketti ja pullo > 5 litraa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi muita erityisiä säilytysohjeita kuin kaasusäiliöitä ja paineen alaista kaasua koskevat säilytysolosuhteet (ks. alla).

- Älä tupakoi tai käytä avotulta tiloissa, joissa säilytetään lääkkeellisiä kaasuja.
- Säilytä kaasupulloja lääkkeellisille kaasuille tarkoitettussa lukitussa tilassa, jossa on hyvä ilmanvaihto.
- Säilytä lääke poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Säilytä kaasupulloja suojattuina ja pidä ne kuivana ja puhtaina sekä öljyttöminä ja rasvattomina ja puhtaina palavasta materiaalista
- Älä altista voimakkaalle kuumuudelle.
- Siirrä turvalliseen pakkaan palovaaran uhatessa.
- Varmista, että kaasupullo ei kolhiinnu eikä putoa.
- Erityyppisiä kaasuja sisältävät kaasupullot on säilytettävä erillään toisistaan.

- Täydet ja tyhjat kaasupullot on säilytettävä erillään toisistaan.
- Säilytä ja kuljeta pystyasennossa venttiilit suljettuina ja mahdollinen suojatulppa ja kupu paikoillaan.

6.5 Pakkaus tyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Kaasupullon hartiaosan väri on sininen (dityppioksidi). Kaasupullon runko on valkoinen (lääkkeellinen kaasu).

Sulkuventtiilillä varustettu teräspullo 2,5 litraa, 4 litraa, 5 litraa, 10 litraa, 20 litraa, 40 litraa, 50 litraa.
Paketti 12 x 27 litraa, 9 x 50 litraa, 12 x 40 litraa, 12 x 50 litraa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Pakkauksesta, jossa on 0,75 kg dityppioksidia pullon tilavuuslitraa kohti, saadaan seuraava litramäärä kaasua normaalissa ilmapaineessa ja 15 °C:n lämpötilassa (yhdessä 10 litran pullotyyppissä on 0,74 kg kaasupullon tilavuuslitraa kohti).

Yhdestä 2,5 litran pullosta, jonka täyttömäärä on 1,9 kg, saadaan noin 1 000 litraa kaasua.
Yhdestä 4 litran pullosta, jonka täyttömäärä on 3,0 kg, saadaan noin 1 600 litraa kaasua.
Yhdestä 5 litran pullosta, jonka täyttömäärä on 3,8 kg, saadaan noin 2 000 litraa kaasua.
Yhdestä 10 litran pullosta, jonka täyttömäärä on 7,5 kg, saadaan noin 4 100 litraa kaasua.
Yhdestä 10 litran pullosta, jonka täyttömäärä on 7,4 kg, saadaan noin 4 000 litraa kaasua.
Yhdestä 20 litran pullosta, jonka täyttömäärä on 15 kg, saadaan noin 8 100 litraa kaasua.
Yhdestä 40 litran pullosta, jonka täyttömäärä on 30 kg, saadaan noin 16 200 litraa kaasua.
Yhdestä 50 litran pullosta, jonka täyttömäärä on 37,5 kg, saadaan noin 20 300 litraa kaasua.
Yhdestä 12 x 27 litran pakkauksesta, jonka täyttömäärä on 240 kg, saadaan noin 130 000 litraa kaasua.
Yhdestä 9 x 50 litran pakkauksesta, jonka täyttömäärä on 337,5 kg, saadaan noin 183 000 litraa kaasua.
Yhdestä 12 x 40 litran pakkauksesta, jonka täyttömäärä on 360 kg, saadaan noin 195 000 litraa kaasua.
Yhdestä 12 x 50 litran pakkauksesta, jonka täyttömäärä on 450 kg, saadaan noin 244 000 litraa kaasua.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pullopakkausta ei saa hävittää, vaan se on palautettava toimittajalle.

Yleiset varotoimet

Lääkkeellisiä kaasuja saa käyttää vain lääkinnällisiin tarkoituksiin.

Älä tupakoi tai käytä avotulta tiloissa, joissa käytetään lääkkeellisiä kaasuja.

Älä koskaan käytä rasvaa, öljyä tai vastaavia aineita, vaikka pullon venttiili olisi jäykkä tai säädintä olisi vaikea liittää.

Käsittele venttiileitä ja niihin kuuluvia laitteita puhtain, rasvattomin käsin (älä käytä käsivoidetta tms.).

Kun puhdistat kaasupulloja tai niihin liitettäviä laitteita, älä käytä palavia tuotteita tai varsinkaan öljypohjaista materiaalia. Jos olet epävarma, varmista yhteensopivuus.

Varmista aina ennen käyttöä, että tuotetta on jäljellä riittävästi suunnitellun annostelun suorittamiseen loppuun.

Käytä ainoastaan standardin mukaisia laitteita, jotka on suunniteltu dityppioksidin antamiseen.

Kun pullot toimitetaan valmistajalta, niissä tulee olla ehjä sisältöön puuttumisen paljastava sinetti.

Käytön valmistelut

Poista sinetti venttiilistä ennen käyttöä.

Avaa pullon venttiili varovasti, ainakin puoli kierrosta.

Käytä vain dityppioksidille suunniteltuja säätimiä. Tarkista, että kytkimen liitäntä tai säädin on puhdas ja että liittimet ja tiivisteet ovat kunnossa.

Älä koskaan käytä työkaluja käsinkin kirisettäväksi tarkoitettua paine-/virtaussäätimen kirisättämiseen, koska tämä voi vahingoittaa liitäntää.

Tarkista, että säädin on kiinnitetty kunnolla, ennen kuin avaat venttiilin.

Tarkista mahdolliset vuodot säätimen mukana tulleiden ohjeiden mukaan.

Jos vuotoa ilmenee, sulje venttiili ja irrota säädin. Merkitse viallinen pullo, pidä se erillään muista pulloista ja palauta se toimittajalle.

Kaasupullon käyttäminen

Sulje pullo, jos syttyy tulipalo tai jos sitä ei käytetä. Kanna pullo turvalliseen paikkaan tulipalon sattuessa.

Varmista, että pullot on käytön aikana kiinnitetty pystysuoraan asentoon sopivaan pullotukeen, jotka estävät niitä kaatumasta.

Pulloissa, joissa ei ole jäännöspaineventtiiliä, pullon venttiili on suljettava, kun pullossa on jäljellä pieni määrä kaasua (noin 2 baria). Pulloon on tärkeää jättää pieni jäännöspaine, jotta sinne ei pääse epäpuhtauksia.

Käytön jälkeen pullon venttiili pitää sulkea käsin ja paine pitää poistaa säätimestä tai liittimestä.

Kaasupullojen kuljettaminen

Kaasupulloja kuljettaessa ne on varmistettava siten, etteivät ne kaadu.

Suurten kaasupullojen kuljetuksessa on käytettävä sopivantyyppisiä pullokärryjä. Varmista erityisen huolellisesti, että liitetyt laitteet eivät vahingossa irtoa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Linde Sverige AB

Rättarvägen 3

16968 Solna

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23304

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 25.01.2008

Viimeisin uudistamisen päivämäärä 20.01.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.05.2020