

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NIONTIX 100%, lääkkeellinen kaasu, nesteytetty.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dityppioksidi (N<sub>2</sub>O, lääkkeellinen kaasu) 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
- lyhytaikaisten ja voimakkuudeltaan lievien tai keskivaikoiden kiputilojen hoitoon, kun tarvitaan nopeasti alkavia ja nopeasti loppuvia analgeettisia vaikutuksia.

Dityppioksidi on tarkoitettu kaikkiin ikäryhmiin kuuluville potilaille.

### 4.2 Annos tus 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.

#### Analges ia, tietoinen sedaatio

Dityppioksidilla on analgeettisia ja sedatiivisia ominaisuuksia.

Peikällä 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 prosentin pitoisuuksina (katso myös yliannostus, kohta 4.9).

Jos potilaan hapetus on heikentynyt, yli 30 prosentin 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 huumaavien lääkkeiden 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 vältetään 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 läpäisykyvyn 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. SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>), 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 suojarreflekseihin.
- potilaille, joilla on diagnosoitu mutta hoitamaton B<sub>12</sub>-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 vajuus 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 pallokatreissa esimerkiksi henkitorven intubaatiossa.

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 ylilyskoittuminen. 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 suorituskykyyn 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*

<b>Elinjärjestelmän mukainen luokitus</b>	<b>Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinaisen (<math>\geq 1/1000</math>, <math>1/100</math>)</b>	<b>Harvinaisen (<math>\geq 1/10000</math>, <math>1/1000</math>)</b>	<b>Hyvin harvinaisen (<math>&lt; 1/10000</math>)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
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 antopaikassa todettavat haitat	-	Huimaus, huumautunut olo *	-	-	-	-
Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöt	-	-	-	-	-	Hengitystoimintojen lamautuminen

\* Silloin, kun diyyppioksidiä 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 hypoksiaa 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; pullot ≤ 5 litraa

5 vuotta; paketti ja pullot > 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 pois 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 paikkaan palovaaran uhatessa.
- Varmista, että kaasupullo ei kolhiinnu eikä putoa.
- Erityyppisiä kaasuja sisältävät kaasupullot on säilytettävä erillään toisistaan.



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

## 6.5 Pakkaus tyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Kaasupullon hartiaosan väri on sininen (dityppioksidia). 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 ilmanpaineessa ja 15 °C:n lämpötilassa (yhdessä 10 litran pullotyypissä 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 hävittämiseksi 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 käsin kirisettäväksi tarkoitetun 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**

09.06.2020

## PRODUKTRESUMÈ

### 1 LÄKEMEDLETSNAMN

Niontix 100 %, medicinsk gas, flytande

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dikväveoxid (N<sub>2</sub>O, medicinsk lustgas) 100%

Innehåller inga hjälpämnen.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Medicinsk gas, flytande

Färglös gas med en något sötaktig smak och lukt.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Medicinsk lustgas används

- vid anestesi för att användas i kombination med andra inhalationsanestetika eller intravenösa anestesimedel.
- för behandling av kortvariga smärttillstånd av mild till måttlig intensitet där snabbt insättande och avklingande analgetiska effekter är önskvärda

Lustgas är indicerat för patienter i alla åldersgrupper.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Personal som administrerar lustgas skall ha adekvat utbildning och träning i att använda detta läkemedel. Lustgas skall endast tillföras där det finns adekvat utrustning för att vid behov omgående skapa fri luftväg och akut påbörja hjärt- lungräddning.

#### Dosering

##### *Generell anestesi*

Vid generell anestesi används lustgas vanligen i koncentrationer mellan 35 och 75 % i blandning med syrgas och när så behövs andra anestesimedel.

Lustgas som enda anestesimedel är vanligen inte tillräckligt potent för att skapa kirurgisk anestesi utan bör kombineras med andra anestesimedel när den används vid generell anestesi.

Lustgas ger en additiv effekt när den kombineras med de flesta andra anestesimedel (Se Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner, avsnitt 4.5).

Lustgas i kombination med syre i en komposition såsom en del av syre och två delar av dikväveoxid, vilket skapar en blandning av ca 33% syre och 66% kväveoxid är vanligen använd.

Då lustgas ges som enda läkemedel är effekterna av lustgas inte beroende av patientens ålder, men då lustgas blandas med andra anestesimedel ger blandningen vanligen en högre effekt hos äldre patienter jämfört med yngre. En mer uttalad effekt kan ses i de äldre åldersgrupperna då den relativa MAC reduktionseffekten ökar efter en ålder på cirka 40-45 år.

### *Analgesi, sedation*

Lustgas har analgetiska och sederande egenskaper.

Då lustgas används som enda läkemedel i koncentrationer på 30-60 % uppvisar lustgasen dosberoende analgetiska och sederande effekter.

Lustgas i koncentrationer upp till 50–60 % ger smärtlindring, sedation och minskad oro men vanligen utan att påverka medvetandegraden eller förmågan att reagera på tilltal.

Tillförseln av lustgas bör fortgå under hela det smärtsamma ingreppet eller så länge den smärtstillande effekten önskas.

Andning, cirkulation och skyddsreflexer är vanligen bevarade vid dessa koncentrationer (se även Överdoser, avsnitt 4.9).

Lustgas skall inte ges i högre koncentrationer än 70-75 % så att en säker syrgasfraktion kan garanteras. Hos patienter med påverkad syresättning kan en syrgasfraktion högre än 30% behövas. Lustgas kan användas upp till 6 timmar utan hematologisk kontroll av patienter utan kända riskfaktorer (se Varningar och försiktighet, avsnitt 4.4).

### *Pediatrisk population*

Det finns ingen skillnad i doseringsrekommendationer för den pediatrika populationen.

Lustgas kan användas vid procedursmärta och som en del av generell anestesi. Effekterna ökar med dosen och barn kan förlora medvetandet och även förlora skyddsreflexer vid högre doser. Den så kallade kräkreflexen kan därmed bli påverkad vid högre koncentrationer. Läkaren bör förvissa sig om att lämplig dos tillhandahålls och att övervakning är säkrad. Kombinationen med andra sedativa och / eller smärtstillande läkemedel förstärker den sedativa effekten och ökar risken för reflexdepression.

### Administreringsätt

*För försiktighetsåtgärder som bör vidtas före hantering och administrering av läkemedlet, se Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering (avsnitt 6.6).*

Lustgas skall administreras via inandning, antingen till patient som spontanandas eller med kontrollerad ventilation.

Lustgas skall administreras i kombination med syrgas via speciell utrustning som kan leverera en blandning av lustgas och syrgas. Utrustningen skall innefatta övervakning av syrgaskoncentrationen och alarm så att en hypoxisk gasblandning ( $\text{FiO}_2 < 21\%$ ) inte ges.

Vid anestesi tillförs lustgas via speciell utrustning, där den utandade gasen återcirkuleras och kan återandas (cirkelsystem med återandning).

Lustgas skall endast användas i lokaler med adekvat ventilation och/eller utsugsutrustning för att undvika höga lustgaskoncentrationer i den omgivande luften. Luftkvalitén skall överensstämma med lokala föreskrifter, och exponeringen för lustgas under ett arbetspass vara under satta nationella hygieniska gränsvärden (se Varningar och försiktighet, avsnitt 4.4).

## **4.3 Kontraindikationer**

När lustgas inhaleras, kan gasbubblor (gasembolier) samt gasfyllda hålrum expandera på grund av lustgasens förmåga att diffundera. Till följd av detta är lustgas kontraindicerat vid följande tillstånd;

- hos patienter med symptom på pneumothorax, pneumoperikardium, svår bullös emfysem, gasembolier eller allvarlig skallskada.
- efter att ha dykt (med den risk som föreligger för “dykarsjuka”)
- efter hjärtkirurgi med hjärtlungmaskin

- hos patienter som nyligen fått intraokulär injektion av gas (t.ex. SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) tills nämnda gas har absorberats helt, eftersom ytterligare expansion av gasbubblorna kan ske och orsaka blindhet.
- hos patienter med kraftigt utvidgade tarmar

Lustgas är även kontraindicerat:

- hos patienter med hjärtsvikt, eller kraftigt nedsatt hjärtfunktion (t ex efter hjärtkirurgi) där lustgasens svagt myokarddeprimerande effekt kan ge en ytterligare försämring av hjärtfunktionen
- hos patienter som visar tecken på konfusion, påverkat medvetande eller på annat sätt visar tecken till ökat intrakraniellt tryck, då lustgas ytterligare kan öka detta tryck
- patienter med sänkt medvetandegrad eller nedsatt förmåga att samarbeta och följa instruktioner, när lustgasen används som smärtlindring, pga risken för att ytterligare sedering kan påverka naturliga skyddsreflexer.
- hos patienter med konstaterad men obehandlad vitamin B<sub>12</sub>- eller folsyrabrist eller konstaterad genetisk rubbning i de enzymsystem som är involverade i omsättningen av dessa vitaminer.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Lustgasens kardiovaskulära effekter hos friska patienter med god kardiovaskulär funktion är försumbara. Lustgas har i experimentella studier visats ha svagt deprimerande effekter på hjärtmuskeln kontraktionsförmåga, men dessa effekter motverkas av dess svaga sympatikomimetiska effekter på hjärtat. Nettoresultatet blir en mycket ringa effekt på cirkulationen. På grund av den potentiella risken för myokarddepression, skall lustgas användas med försiktighet hos patienter med mild till måttlig hjärt dysfunktion och är kontraindicerad hos patienter med uttalad hjärtsvikt eller allvarlig hjärt dysfunktion.

Lustgas ska endast användas när möjlighet till syrgasbehandling finns och i närvaro av personal utbildad i akut omhändertagande.

Lustgas kan diffundera in i luftfyllda utrymmen. Lustgas kan därför ge en ökning av trycket i mellanörat, liksom i andra luftfyllda utrymmen. Användning av lustgas kan även öka trycket i kateterkuffar, exempelvis kuffen på en trakealtub.

Lustgas bör inte användas i samband med laserkirurgi i luftvägarna pga risken för explosiv brand.

Efter generell anestesi, där en hög koncentration av lustgas används, finns en välkänd risk för hypoxi (diffusionshypoxi), som framkallas inte bara av den alveolära gasblandningen utan också på grund av ett påverkat reflektoriskt svar på hypoxi, hyperkapni och hypoventilation. Extra syrgas och övervakning av syresättningen med hjälp av pulsoximetri rekommenderas efter generell anestesi.

#### Arbetsplatsexponering, förorening av den omgivande luften

Man skall eftersträva att skapa en arbetsmiljö med så låga lustgaskoncentrationer som möjligt i enlighet med lokala föreskrifter.

För närvarande är det inte möjligt att dokumentera ett tydligt orsakssamband mellan exponering för spårkoncentrationer av lustgas och negativa hälsoeffekter. Risken för nedsatt fortplantningsförmåga, som har rapporterats i medicinsk eller paramedicinsk personal under kronisk exponering och i rum inte tillräckligt ventilerade, kan inte helt uteslutas.

Rum där lustgas används ofta skall ha lämplig ventilation eller utsugssystem som möjliggör att lustgas koncentration i luften hålls under nationella fastställda riktlinjer, hygieniska gränsvärdet (OEL), som vanligen bedöms genom TWA (time weight average). Se också Miljöriskbedömning i avsnitt 5.3. Idag finns hygieniska gränsvärden under vilka det även vid kronisk exponering, ej anses föreligga några hälsorisker. Gränsvärdet för en ofarlig miljö med avseende på lustgas, är i Sverige enligt Arbetsmiljöverket (AFS 2005:17) ett medelvärde under ett 8-timmars arbetspass som understiger 100

ppm, sk nivågränsvärde (TWA-värde under 100 ppm = 0,01 %). Nationellt uppsatta gränsvärden måste alltid följas.

Risken för missbruk bör uppmärksammas.

Upprepad administrering av eller exponering för lustgas kan leda till beroende. Försiktighet bör iaktas när det gäller patienter med känt tidigare substansmissbruk eller hälso- och sjukvårdspersonal som yrkesmässigt exponeras för lustgas.

Lustgas ger upphov till inaktivering av vitamin B<sub>12</sub>, vilket är en kofaktor till metioninsyntas. Folatmetabolismen störs följaktligen och DNA-syntes försämras efter långvarig administrering av lustgas. Långvarig eller frekvent användning av lustgas kan leda till megaloblastförändringar i benmärg, myeloneuropati och subakut kombinerad ryggmärgsdegeneration. Lustgas bör inte användas utan noggrann klinisk övervakning och hematologiska kontroller. Specialistråd bör inhämtas från en hematolog i sådana fall.

Hematologiska bedömningar bör innefatta bedömning av megaloblastförändring i röda blodceller och hypersegmentering av neutrofiler. Neurologisk toxicitet kan förekomma utan anemi eller makrocytos och med vitamin B<sub>12</sub> nivåer inom det normala intervallet. Hos patienter med odiagnostiserad subklinisk brist på vitamin B<sub>12</sub>, har neurologisk toxicitet uppkommit efter engångsexponeringar av lustgas under anastesi.

Påverkan på DNA-syntesen är orsaken till lustgasens påverkan på blodbildningen och de fosterskador som setts i djurförsök.

Lustgas skall användas med försiktighet hos patienter med risk för vitamin B<sub>12</sub>- eller folsyrabrist, dvs patienter med otillräckligt intag eller absorption av vitamin B<sub>12</sub>/folsyra, eller genetisk rubbning i detta system samt hos immunosupprimerade patienter.

Lustgas skall därför inte användas under längre perioder, t.ex. för sedering inom intensivvården. Möjligheten till vitamin B<sub>12</sub>/folsyra ersättnings- eller substitutionsbehandling bör övervägas efter långvarig användning som överstiger 6 timmar eller upprepad användning. Hematologisk monitorering bör göras för att minimera risken för möjliga biverkningar.

Lustgas i högre koncentrationer (> 50 %) kan ge påverkan på skyddsreflexer och medvetandegraden. I koncentrationer över 60 – 70 % inträder ofta medvetlöshet och risken för nedsatta skyddsreflexer ökar.

#### Pediatrik population

Varnings och försiktighetsmått i den pediatrika populationen är samma som i den vuxna populationen.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Kombination med andra läkemedel

Lustgas interagerar med inhalations- och/eller intravenösa anestetika och/eller andra aktiva substanser med centralnervösa effekter (som opiater, benzodiazepiner och andra psykomimetiska läkemedel) på ett additivt sätt. Dessa interaktioner har i kliniken tydliga effekter genom att minska behovet av andra läkemedel som kombineras med lustgas. Kombinationen ger vanligen mindre kardiovaskulär och respiratorisk depression och förbättrar/påskyndar uppvaknandet.

Lustgas utövar synergistiska effekter på folatmetabolismen när det ges med metotrexat.

#### Andra interaktioner

Lustgas framkallar en inaktivering av vitamin B<sub>12</sub> (en co-faktor till metioninsyntetas) vilket interfererar med folsyrametabolismen. Följaktligen framkallar långvarig lustgasanvändning försämrad DNA-syntes. Denna påverkan kan ge upphov till megaloblastisk benmärgsförändring och eventuellt polyneuropati och/eller subakut kombinerad degeneration av ryggmärgen (se Biverkningar, avsnitt 4.8).

#### Pediatrik population

Inga andra interaktioner är kända än de i den vuxna populationen.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor som utsätts för en enstaka administrering av lustgas under 1:a trimestern (mer än 1000 exponerade utfall) visar inte på någon risk för missbildning. Dessutom har ingen fetal eller neonatal toxicitet särskilt associerats med exponering av lustgas under graviditet. Därför kan lustgas användas under graviditet när det är kliniskt motiverat.

I sällsynta fall kan lustgas framkalla andningsdepression hos nyfödda. När lustgas används nära förlossningen, ska nyfödda monitoreras för andningsdepression liksom för övriga eventuella biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

När ett ändamålsenligt utsugs- eller ventilationssystem finns på plats har ingen risk observerats för oönskade fostereffekter för kvinnor som är yrkesmässigt exponerade för kronisk inandning av lustgas under graviditeten. I avsaknad av lämpligt utsugs- eller ventilationssystem, har en ökning av spontana aborter och missbildningar rapporterats. Dessa resultat är ifrågasatta på grund av metodologisk bias och exponeringsförhållanden, och ingen risk har observerats i senare studier när ett lämpligt utsugs- eller ventilationssystem hade installerats (se avsnitt 4.4 om behovet av ett tillfredsställande utsugs- eller ventilationssystem).

### Amning

Även om det inte finns data tillgängliga avseende utsöndring av lustgas till bröstmjölken, så är ett intag av lustgas via bröstmjölken hos spädbarnet osannolikt. Detta baserat på lustgasens snabba eliminering från cirkulationen via pulmonellt gasutbyte och låg löslighet i blod och vävnader. Uppehåll i amningen behöver inte göras vid kortvarig användning. Således kan lustgas användas under amningsperioden, men ska inte användas vid själva amningstillfället.

### Fertilitet

Inga kliniskt relevanta data finns tillgängliga. Den potentiella effekten av kliniska doser av lustgas på fertiliteten är okänd. (se även sektion 5.3). Den potentiella risken kopplad till kronisk arbetsplats exponering kan inte uteslutas (se Varningar och försiktighet, avsnitt 4.4).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lustgas har effekter på kognitiva och psykomotoriska funktioner. Lustgas elimineras snabbt ur kroppen efter kortvarig inhalation som enda läkemedel och påverkan på psykometriska funktioner avklingar vanligen ca 20 minuter efter avslutad tillförsel, medan dess inverkan på den kognitiva förmågan kan kvarstå i flera timmar. När lustgas används som enda läkemedel rekommenderas inte bilkörning eller användning av komplexa maskiner förrän minst 30 minuter efter avslutad användning eller tills patienten har återfått sitt normala sinnestillstånd, vilket ska bedömas av behandlande sjukvårdspersonal.

## 4.8 Biverkningar

Nedanstående förteckning av biverkningar härrör från vetenskaplig medicinsk litteratur och säkerhetsuppföljning av produkten.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	-	-	-	-	-	Leukopeni, megaloblastisk anemi
Psykiska störningar	-	Eufori	-	-	-	Psykos,

						förvirring, oro, beroende
Centrala och perifera nervsystemet	-	Yrsel, om-töckning	Uttalad matthet	-	Parapares	Huvudvärk, myelo-neuropati, neuropati, subakut ryggmärgsdegeneration, generaliserade konvulsioner
Öron och balansorgan	-	-	Tryckkänsla i mellanörat	-	-	-
Magtarmkanalen	-	Illamående, kräkning	Uppblåsthet, ökad gasvolym i tarmarna	-	-	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	-	Berusningskänsla *	-	-	-	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum						Andningsdepression

\*gäller endast när lustgas används som enda läkemedel.

Vid misstanke om eller då brist på vitamin B<sub>12</sub> föreligger eller symtom förenliga med påverkan av metioninsyntetas bör substitutionsbehandling med B-vitamin ges för att minimera risken för biverkningar/symptom relaterade till metioninsyntetas-hämning såsom; leukopeni, megaloblastisk anemi, myelopati och polyneuropati.

#### Pediatrik population

Det finns inga ytterligare kända biverkningar i den pediatrika populationen än vad som förekommer hos vuxna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Lustgas skall alltid användas i kombination med tillräckligt med syrgas för att garantera tillfredsställande syresättning/syrgassaturation. Utrustningen får inte tillåta lägre syrgaskoncentration än 21%.

För hög koncentration av lustgas kommer att ge upphov till syrebrist – hypoxi, som kan leda till medvetlöshet.



Om hypoxemi uppkommer till följd av en för hög koncentration av lustgas, skall lustgaskoncentrationen sänkas eller administreringen avbrytas. Syrgashalten skall ökas och justeras så att patienten återfår adekvat syresättning.

Då lustgas administreras i analgetiska koncentrationer och patienten visar tecken på sjunkande vakenhetsgrad, inte svarar adekvat på tilltal eller på annat sätt uppvisar tecken till uttalad sedering skall administreringen omgående avbrytas. Patienten skall då andas "frisk luft" och/eller vid behov tillföras extra syrgas. Övervakning med pulsoximetri rekommenderas tills dess att patienten återfått medvetandet och ej längre är hypoxisk.

Patienten skall inte erhålla ytterligare lustgas förrän tidigast då medvetandet helt återkommit.

Reversibel neurologisk toxicitet och megaloplastisk benmärgsförändring har också iakttagits vid mycket långvarig användning

#### Pediatrik population

Risken för överdosering i den pediatrika population är densamma som i den vuxna populationen.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga allmänanestetika, ATC-kod N01AX13

Det finns starka belägg för att lustgas har såväl direkta som indirekta effekter på transmissionen av ett antal neurotransmittorer såväl i hjärnan som i ryggmärgen. Påverkan på endorfinsystemet inom hela CNS är troligen en av de mer centrala mekanismerna bakom lustgasens smärtstillande effekter. Det finns dessutom resultat som visar på att lustgas påverkar noradrenalinomsättningen i ryggmärgens bakhorn och att en del av dess analgetiska effekter beror på spinal inhibition.

Lustgas har dosberoende effekter på sinnesupplevelser och kognitiva funktioner som börjar vid 15 vol.%. Koncentrationer över 60–70 vol.% ger upphov till medvetslöshet. Lustgas har dosberoende analgetiska egenskaper som är kliniskt märkbara vid sluttidala koncentrationer omkring 20 vol.%.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Lustgas administreras via inandningen och dess upptag är beroende av tryckgradienten mellan inandad gas och blodet som passerar de ventilerade alveolavsnitten.

#### Distribution

Distributionen i kroppens vävnader är beroende av blodperfusion och dikväveoxid mättnaden av blodet. Jämvikt i andra vävnader är beroende av lösligheten, som regleras av fördelnings (distribution) koefficienten för enskilda vävnader. Lustgas har låg löslighet i blod såväl som i andra vävnader vilket leder till en snabb jämvikt mellan inandad och utandad gaskoncentration.

#### Eliminering

Lustgas är inert och metaboliseras inte; den utsöndras genom alveolär ventilation och utandning. Eliminering är helt beroende av alveolär utsöndring och ventilation. Eliminationstiden för lustgas efter utsättande av administrering motsvarar tiden för gasens mättnad.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data från konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet eller cancerframkallande potential påvisar inga specifika risker för människa. Långvarig kontinuerlig exponering för 15-50% lustgas har visats framkalla neuropati hos fladdermus,

gris och apa. Teratogena effekter av lustgas har beskrivits i råttor efter kronisk exponering för nivåer över 500 ppm.

Dräktiga råttor exponerade för 50-75% lustgas under 24 timmar varje dag mellan dag 6 och 12 av dräktigheten visar förhöjd förekomst av missfall samt missbildningar av bröstorg och ryggrad. Studier på råttor visade på biverkningar på fortplantningsorganen. Kronisk exponering av spårkoncentrationer av lustgas ( $\leq 1\%$ ), påverkade fertiliteten ogynnsamt hos han- och honråttor (från liten dos-relaterad trend till liten ökning av resorptioner och minskning av levande födselar). Inga effekter har observerats i kanin och möss.

De ovan beskrivna biverkningarna observerades vid höga kontinuerliga doser, vilket inte är representativt för den kortvariga kliniska användningen av lustgas i människa.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Inga.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Medicinsk lustgas är blandbar med luft, medicinsk oxygen och halogenerade inhalationsanestetika.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år för flaskor  $\leq 5$  liter

5 år för paket och flaskor  $>5$  liter.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga speciella förvaringsanvisningar avseende temperatur, annat än de som gäller för gasbehållare och gas under tryck (se nedan).

- Rök inte eller använd inte öppen eld i utrymmen där medicinska gaser förvaras.
- Förvara flaskan i ett låst och välventilerat utrymme reserverat för medicinska gaser.
- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Förvara flaskor under tak, håll dem torra och rena, fria från olja och fett och håll utrymmet fritt från brännbart material.
- Får inte utsättas för stark värme.
- Föres i säkerhet vid brandfara.
- Försiktighetsåtgärder bör vidtas för att förhindra stötar eller fall.
- Flaskor innehållande olika typer av gaser skall förvaras åtskilt.
- Förvara tomma och fulla flaskor åtskilda.
- Förvaras och transporteras stående med stängd ventil samt påsatt skyddspropp och kåpa där sådan förekommer.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Gasflaskans skuldra är märkt med blå färg (dikväveoxid). Gasflaskans kropp är vit (medicinsk gas).

Stålflaska med avstängningsventil 2,5 liter, 4 liter, 5 liter, 10 liter, 20 liter, 40 liter, 50 liter

Paket 12 x 27 liter, 9 x 50 liter, 12 x 40 liter, 12 x 50 liter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

En förpackning fylld med 0,75kg lustgas per liter flaskvolym ger följande antal liter gas vid atmosfärstryck och 15 °C (en variant av 10 liters flaskor fylls med 0,74kg per liter flaskvolym):

En 2,5 liters flaska fylld med 1,9 kg ger ca 1000 liter gas.  
En 4 liters flaska fylld med 3,0 kg ger ca 1600 liter gas  
En 5 liters flaska fylld med 3,8 kg ger ca 2000 liter gas.  
En 10 liters flaska fylld med 7,5 kg ger ca 4100 liter gas.  
En 10 liters flaska fylld med 7,4 kg ger ca 4000 liter gas  
En 20 liters flaska fylld med 15 kg ger ca 8100 liter gas.  
En 40 liters flaska fylld med 30 kg ger ca 16200 liter gas.  
En 50 liters flaska fylld med 37,5 kg ger ca 20 300 liter gas.  
Ett paket 12 x 27 liter fyllt med 240 kg ger ca 130 000 liter gas.  
Ett paket 9 x 50 liter fyllt med 337,5 kg ger ca 183 000 liter gas.  
Ett paket 12 x 40 liter fyllt med 360 kg ger ca 195 000 liter gas  
Ett paket 12 x 50 liter fyllt med 450 kg ger ca 244 000 liter gas.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Flaskan får inte kasseras utan ska returneras till leverantören.

### Allmänna försiktighetsåtgärder

Medicinska gaser får bara användas för medicinska ändamål.

Rök inte eller använd inte öppen eld i områden där medicinska gaser administreras.

Använd aldrig fett, olja eller liknande ämnen, även om flaskventilen fastnar eller om regulatören är svår att ansluta.

Hantera ventiler och anordningar som hör till dem med rena och fettfria händer (dvs ingen användning av handkräm, etc.).

Vid rengöring av flaskor eller tillhörande utrustning, använd inte brännbara produkter och speciellt inte oljebaserade material. I tveksamma fall kontrollera kompatibiliteten.

Före varje användning, säkerställ att tillräcklig mängd av produkten återstår för att möjliggöra slutförandet av den planerade administreringen.

Använd endast standardutrustning utformad för administreringen av lustgas.

Vid leverans från tillverkaren ska flaskorna ha en intakt försegling.

### Ordningställande för användning

Avlägsna förseglingen från ventilen före användningen.

Öppna flaskventilen försiktigt, åtminstone ett halvt varv.

Använd endast regulator avsedd för lustgas (dikväveoxid).

Kontrollera att anslutningen på kopplingen eller regulatören är ren och att anslutningarna inklusive packningarna är i gott skick.

**Dra aldrig fast tryck-/flödesregulator avsedd att anslutas för hand med verktyg då detta kan skada kopplingen.**

Kontrollera att regulatören är ordentligt fastsatt innan du öppnar ventilen.

Gör en läckagekontroll enligt instruktion som medföljer regulatören.

Vid läckage, stäng ventilen och koppla bort regulatören. Märk felaktiga flaskor, förvara dem separat och returnera dem till leverantören.

### Användning av flaskan

Stäng av flaskan vid brand eller om den inte används.

Föres i säkerhet vid brandfara.

Säkerställ att flaskorna är fästa vid ett lämpligt flaskstöd i vertikalt läge när de används, för att hindra dem från att falla.

För flaskor som inte är utrustade med resttryckventiler ska flaskventilen stängas när en liten mängd gas finns kvar i flaskan (ungefär 2 bar). Det är viktigt att lämna ett litet resttryck i flaskan i syfte att skydda den från föroreningar.

Efter användning skall flaskventilen stängas för hand och regulatören eller anslutningen tryckavlastas.

Transport av flaskor

Under transport måste flaskorna vara fastsatta för att förhindra dem från att falla.

Större gasflaskor skall transporteras med lämplig typ av flaskkärra. Var särskilt uppmärksam på att ansluten utrustning inte lossnar oavsiktligt.

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Linde Sverige AB  
Rättarvägen 3  
16968 Solna  
Sverige

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**  
23304

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25.01.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 20.01.2011

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

09.06.2020