

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Livopan 50 %/50 % lääkkeellinen kaasu, puristettu.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dityppioksidi (N₂O, lääkkeellinen ilokaasu) 50 % v/v
ja
Happi (O₂, lääkkeellinen happi) 50 % v/v
170 bar paineessa (15°C)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Lääkkeellinen kaasu,
puristettu Väritön ja hajuton
kaasu

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Livopan-valmiste on tarkoitettu lievien tai keskivaikeiden, lyhytaikaisten kiputilojen hoitoon tilanteissa, joissa tarvitaan nopeasti alkavaa ja loppuvaa analgesiaa.

Livopan -valmistetta voidaan käyttää kuukauden ikäisille ja sitä vanhemmille potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Livopan-valmistetta saa antaa ainoastaan perehtynyt henkilöstö, jolla on käytettävissään elvytyslaitteisto.

Dityppioksidin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta. Dityppioksidia tulee antaa paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti.

Annostus

Livopan-valmisteen antaminen on aloitettava vähän ennen kuin analgeettista vaikutusta tarvitaan. Analgeettinen vaikutus havaitaan 4–5 hengityskerran jälkeen, ja se on voimakkaimmillaan 2–3 minuutin kuluessa. Livopan-valmisteen antamista on jatkettava koko kivuliaan toimenpiteen ajan tai niin kauan kuin analgeettista vaikutusta tarvitaan. Kun antaminen/inhalaatio lopetetaan, vaikutukset häviävät nopeasti muutamassa minuutissa.

Pediatriset potilaat:

Lasten annossuositus on sama kuin aikuisille.

Antotapa

Livopan-valmistetta annetaan spontaanisti hengittäville potilaille inhalaationa happimaskin avulla. Potilas säätelee Livopan-valmisteen saantia hengityksensä avulla. Kun maskia pidetään tiiviisti suun ja nenän ympärillä ja potilas hengittää sen kautta, ns. demand-venttiili avautuu ja Livopan-valmistettä virtaa laitteistosta potilaaseen tämän hengitysteiden kautta. Valmiste siirtyy keuhkojen kautta

verenkiertoon.

Hammashoidossa kaksoismaskin käyttö on suositeltavaa. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää nenämaskia tai nenä-suomaskia riittäväällä kaasunpoistolla/ilmanvaihdolla.

Lääkevalmisteen antaminen intubaatioputken kautta ei ole suositeltavaa. Jos valmistetta annetaan potilaille, jotka hengittävät intubaatioputken kautta, tulee hoitoa antavan henkilöstön olla perehtyneitä anestesiaan.

Potilaan yksilöllisestä vasteesta riippuen lisäkivunlievitys voi olla tarpeellista.

Livopan-valmistetta saa antaa vain tuotteen käyttöön perehtynyt hoitohenkilöstö. Livopan-valmistetta saa antaa vain laitteiston ja valmisteen vaikutukset tuntevan henkilöstön valvonnassa ja tällaisen henkilöstön ohjeiden mukaisesti. Livopan-valmistetta tulee antaa vain, jos tarvittaessa on käytettävissä lisähappea ja elvytysvälineet.

Parasta on, jos potilas voi pitää itse kiinni maskista, jonka kautta Livopan-valmistetta annetaan. Potilasta tulee neuvoa pitämään maskia kasvoja vasten ja hengittämään normaalisti. Tämä turvatoimi pienentää yliannostuksen riskiä. Jos potilas saa jostain syystä enemmän Livopan-valmistetta kuin on tarpeen ja tämä vaikuttaa hänen tajuntaansa, hän pudottaa maskin, jolloin valmisteen saanti lakkaa. Kun potilas hengittää ympäröivää ilmaa, Livopan-valmisteen vaikutus lakkaa nopeasti ja potilas palaa tajuihinsa.

Livopan-valmistetta suositellaan annettavaksi vain potilaille, jotka pystyvät ymmärtämään ja noudattamaan laitteiston ja maskin käyttöön liittyviä ohjeita.

Koska potilaalla on tämän tyyppisessä lääkkeenannossa suurentunut riski merkittävään sedaatioon ja tajuttomuuteen, sen tuletapahuttua ainoastaan valvotuissa oloissa. Jatkuvaa kaasunvirtausta tulee käyttää vain ammattitaitoisen henkilöstön läsnä ollessa. Tällöin saatavilla tulee olla tarvittavat välineet syvemmän

sedaation/tajunnan heikkenemisen vaikutusten hallintaan saamiseksi. Käytettäessä jatkuvaa kaasuvirtausta tulee mahdollinen hengitysteiden suojarefleksien heikkeneminen ottaa huomioon ja valmistautua hengitysteiden avoinna pitämiseen sekä hengitystuen antamiseen.

Kun antaminen lopetetaan, potilaan tulee antaa toipua rauhallisissa ja valvotuissa oloissa noin 5 minuuttia tai kunnes potilaan vireys/tajunta on palautunut riittävästi.

Livopan-valmistetta voidaan antaa 6 tunnin ajan ilman hematologista valvontaa potilaille, joilla ei ole riskitekijöitä (katso kappale 4.4).

Pediatriset potilaat

Lapsille tai muille potilaille, jotka eivät ole kykeneviä ymmärtämään ja noudattamaan laitteiston käyttöön liittyviä ohjeita, Livopan-valmistetta voidaan annostella, kun ammattitaitoinen hoitohenkilöstö valvoo käyttöä ja voi auttaa heitä pitämään maskin paikallaan sekä seuraa aktiivisesti lääkkeen antoa.

Tällöin Livopan-valmistetta voidaan antaa jatkuvalla kaasunvirtauksella.

4.3 Vasta-aiheet

Kun Livopan-valmistetta hengitetään sisään, kaasukuplat (kaasuembolukset) ja kaasulla täyttyneet ontelot saattavat laajentua dityppioksidin suuren diffuusiokyvyn takia. Tästä syystä Livopan on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- potilaille, joilla on merkkejä tai oireita ilmarinnasta, pneumoperikardiumista, vaikeasta emfyseemasta, kaasueboluksista tai päävammasta
- syvänmerensukeltamisen jälkeen sukeltajataudin (typpikuoppien muodostumisen) riskin

- yhteydessä
- sydän-keuhkokoneen avulla tehdyn kardiopulmonaalisen ohituksen jälkeen tai ilman sydän- keuhkokonetta tehdyn koronaariohitusleikkauksen jälkeen
 - potilaille, joiden silmään on äskettäin injektoitu kaasua (esim. SF₆, C₃F₈), kunnes kyseinen kaasu on täysin absorboitunut. Kaasun paine/tilavuus saattaa suurentua ja johtaa sokeutumiseen
 - potilaille, joiden maha-suolikanava on merkittävästi laajentunut.

Livopan on vasta-aiheinen myös

- potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta tai toimintahäiriö (esim. sydänleikkauksen jälkeen), jotta vältetään sydämen toiminnan edelleen heikkeneminen.
- potilaille, joilla on merkkejä jatkuvasta sekavuustilasta, muutoksista kognitiivisissa toiminnoissa tai muita merkkejä, jotka voivat liittyä kohonneeseen kallonsisäiseen paineeseen, koska dityppioksidi voi edelleen nostaa kallonsisäistä painetta.
- potilaille, joiden tajunta, yhteistyökyky tai kyky ottaa vastaan tietoa on heikentynyt. Dityppioksidin aiheuttaman sedaation syveneminen saattaa vaikuttaa luontaisiin suojarahreflekseihin.
- potilaille, joilla on B₁₂-vitamiinin tai foolihapon puutos tai joilla on geneettinen häiriö tässä järjestelmässä.
- potilaille, joilla on kasvovamma, johon liittyen kasvomaskin käyttöön saattaa liittyä ongelmia tai riskejä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun kaasuseosta annetaan jatkuvalla virtauksella, tulee huomioida merkittävän sedaation, tajunnan menetyksen ja hengityksen suojarahreflekseihin kohdistuvan vaikutuksen, kuten regurgitaation ja aspiraation, riski.

Dityppioksidi voi diffundoitua tilaan, jossa on ilmaa. Livopan voi siten lisätä välikorvan ja muiden kaasutäytteisten elimistön onteloiden painetta.

Muita sentraalisesti vaikuttavia lääkkeellisiä valmisteita, kuten morfiinijohdannaisia ja/tai bentsodiatsepiineja, käytävillä potilailla Livopan-valmisteen samanaikainen antaminen saattaa johtaa sedaation syvenemiseen, mikä voi vaikuttaa hengitykseen, verenkiertoon ja suojarahreflekseihin. Jos Livopan-valmistetta aiotaan antaa tällaisille potilaille, käytön tulee tapahtua asianmukaisen koulutuksen saaneen henkilöstön valvonnassa. (Ks. kohta 4.5.)

Suhteellisen korkean happipitoisuuden (50 til.-%) vuoksi Livopan-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on puutteellinen kemoreseptoriherkkyys/toiminta (esim. keuhkohtaumatauti – COPD). Suuren happimäärän hengittäminen saattaa aiheuttaa kyseisille potilaille hengityslaman ja nostaa hiilidioksidin osapainetta (PaCO₂).

Livopan-valmisteen annostelun keskeyttämisen jälkeen dityppioksidi diffundoituu nopeasti verestä alveoliin. Nopeasta wash-out-laimennuksesta johtuen alveolaarinen happikonsentraatio laskee, mistä voi seurata diffuusiohypoksia. Tätä voidaan ehkäistä lisähapen annolla

Kun Livopan-valmisteen annostelu lopetetaan, potilasta tulee neuvoa toipumaan asianmukaisessa valvonnassa, kunnes Livopan-valmisteen käytön mahdolliset riskit ovat hävinneet ja potilas on toipunut riittävästi. Potilaan toipumisen arvioi hoitohenkilöstö.

Vaikutus DNA-synteesiin on yksi todennäköisistä syistä sille, että dityppioksidi vaikuttaa veren muodostukseen ja että eläinkokeissa on havaittu sikiövaurioita.

Työperäinen altistus, ympäröivän ilman saastuminen

Dityppioksidille toistuvasti riittämättömästi tuuletetuissa tiloissa altistuneella hoito- ja ensihoitohenkilökunnalla on raportoitu alentunutta hedelmällisyyttä. Nykytiedon perusteella ei voida

varmistaa tai pois sulkea mahdollisuutta, että tällä olisi syy-yhteyttä dityppioksidialtistuksen kanssa. On tärkeää pitää dityppioksidin pitoisuus ympäröivässä ilmassa mahdollisimman pienenä ja alle kansallisen raja-arvon.

Paikoissa, joissa Livopan-valmistetta käytetään, tulee olla riittävä ilmanvaihto ja/tai kaasunpoistolaitteet, jotta dityppioksidin pitoisuus ympäröivässä ilmassa on pienempi kuin kansalliset hygieeniset raja-arvot: TWA (time weight average) eli työpäivän keskiarvo, STEL (short term exposure limit) eli lyhytaikaisen altistuksen keskiarvo ja kansallisesti asetetut raja-arvot.

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 metioniinisynteesin osatekijä. Sen seurauksena folaattiaineenvaihdunta häiriintyy ja DNA-synteesi heikkenee dityppioksidin pitkäaikaisessa käytössä. Dityppioksidin pitkäaikainen tai toistuva käyttö voi aiheuttaa luuytimen megaloblastisia muutoksia, myeloneuropatiaa ja selkäytimen subakuuttia yhdistelmätyypistä rappeumaa. Dityppioksidia ei saa käyttää ilman tarkkaa kliinistä valvontaa ja hematologista seuranta. 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.

Dityppioksidi voi vaikuttaa B₁₂-vitamiinin ja folaatin aineenvaihduntaan. Tästä syystä Livopan-valmistetta tulee antaa varoen riskipotilaille eli potilaille, joiden B₁₂-vitamiinin ja/tai foolihapon saanti tai imeytyminen on vähentynyt tai joilla on näiden vitamiinien aineenvaihduntaan vaikuttava geneettinen entsyymijärjestelmän häiriö, tai immunosuppressiopotilaille. Tarvittaessa tulee harkita B₁₂-vitamiinin/foolihapon korvaushoitoa. Samanaikaista dityppioksidin ja metotreksaatin käyttöä tulee välttää (katso kohta 4.5).

Kaasuseosta tulee säilyttää ja käyttää vain paikoissa/tiloissa, joissa lämpötila on korkeampi kuin -5 °C. Alemmissa lämpötiloissa kaasuseoksen ainesosat voivat erottua toisistaan, mikä voi johtaa hypoksisen kaasuseoksen antamiseen.

Pediatriset potilaat

Livopan-valmistetta voidaan antaa lapsille, jotka kykenevät noudattamaan laitteiston käyttöä koskevia ohjeita. Tätä nuorempien lasten, jotka ovat kykenemättömiä noudattamaan ohjeita, hoidossa voidaan

joutua käyttämään jatkuvaa kaasuvirtausta.

Jatkuvaa kaasuvirtausta tulee käyttää vain terveydenhuoltohenkilöstö, joka on saanut tarvittavan koulutuksen kaasun käyttöön ja joilla on välineet hengitysteiden turvaamiseen ja hengitystuen antamiseen (katso myös kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava, mikäli valmistetta annetaan jatkuvalla annostelulla yli 6 tunnin ajan, koska tällöin on vaara, että ilmenee kliinisiä vaikutuksia metioniinisyntetaasin eston seurauksena. Pitkäkestoinen jatkuva annostelu tai toistuva käyttö tulee suorittaa hematologisessa valvonnassa mahdollisten sivuvaikutusten riskin minimoimiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistäminen muihin lääkevalmisteisiin

Livopan-valmisteen sisältämällä dityppioksidilla on additiivisia yhteisvaikutuksia inhaloitavien anesteettien ja/tai muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden kanssa (kuten opiaattien, bentsodiatsepiinien ja muiden psykomimeettien).

Käytettäessä samanaikaisesti muita keskushermostoon vaikuttavia lääkeaineita tulee ottaa huomioon tällöin korostuva sedaation ja suojaavien refleksien heikentymisen riski (ks. kohta 4.4.).

Dityppioksidin käyttö voimistaa metotreksaatin vaikutusta folaatin aineenvaihduntaan, mikä aiheuttaa lisääntyneitä toksisuutta, kuten vakavaa ja ennalta arvaamatonta luuydinsuppressiota ja suutulehdusta. Vaikka tätä vaikutusta voidaan vähentää annostelemalla kalsiumfolinaattia, samanaikaista dityppioksidin ja metotreksaatin käyttöä tulisi välttää.

Lisääntyneen happipitoisuuden sisäänhengitys saattaa pahentaa joihinkin lääkeaineisiin, kuten bleomysiiniin, amidaroniin, nitrofurantoiiniin, tai vastaaviin antibiootteihin liittyvää keuhkotoksisuutta.

Muut yhteisvaikutukset

Livopan-valmisteen sisältämä dityppioksidi inaktivoi B₁₂-vitamiinin (metioniinisynteesin kofaktori), mikä häiritsee foolihapon metaboliaa. Siten, pitkäkestoisen dityppioksidin annon seurauksena, DNA- synteesi heikenee. Tästä voi seurata megaloblastisia muutoksia luuytimessä, mahdollinen polyneuropatia ja/tai subakuutti yhdistetty selkäytimen rappeuma (ks. kohta 4.8.). Sen vuoksi Livopanin käyttöajan tulee olla rajallinen (katso myös 4.4.).

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot raskaana olevien naisten altistumisesta dityppioksidille kerta-annoksena raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana (enemmän kuin 1000 altistusta) antaa viitteitä siitä ettei epämuodostumia aiheuttavaa toksisuutta ole. Dityppioksidille altistumista raskauden aikana ei nimenomaisesti ole liitetty sikiööntai vastasyntyneeseen kohdistuneisiin toksisiin vaikutuksiin. Siksi typpioksidia voidaan käyttää raskauden aikana, jos sitä tarvitaan kliinisesti.

Harvinaisissa tapauksissa typpioksidi voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa. Kun typpioksidia käytetään lähelle annostelua, vastasyntyneitä tulee seurata hengityslaman sekä muiden mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

Haitallisten sikiövaikutusten riskiä ei ole havaittu naisilla, jotka ovat työperäisesti altistuneet dityppioksidin krooniselle hengittämislle raskauden aikana asianmukaisen puhdistus- tai tuuletusjärjestelmän ollessa käytössä. Asianmukaisen puhdistus- tai tuuletusjärjestelmän puuttuessa on raportoitu spontaanien keskenmenojen ja epämuodostumien lisääntymisestä. Nämä tulokset ovat epävarmoja metodologisten vääristymien ja altistusolosuhteiden vuoksi, eikä myöhemmissä tutkimuksissa ole havaittu riskiä asianmukaista puhdistus- tai tuuletusjärjestelmää käytettäessä (katso kohta 4.4 tyydyttävän puhdistus- tai tuuletusjärjestelmän tarpeesta)

Imetys

Vaikka dityppioksidin erittymistä ihmismaitoon ei ole saatavilla tutkimustietoa, perustuen sen nopeaan eliminaatioon verenkierrasta 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.

Fertiliiteetti

Livopan-valmisteen kliinisten annosten mahdolliset vaikutukset fertiliiteettiin ovat tuntemattomia eikä tutkimustietoa ole käytettävissä (katso myös kohta 5.3)..

Krooniseen työaltisteeseen liittyvää riskiä ei voida kuitenkaan sulkea pois (ks. 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Livopan-valmisteen sisältämällä dityppioksidilla on kognitiivisia ja psykomotorisia vaikutuksia.

Se eliminoituu kehosta nopeasti lyhyen inhalaation jälkeen ja psykometrisiä haittavaikutuksia 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 analgeettisena/sedatoivana aineena, ajamista ja koneiden käyttöä ei suositella ainakaan 30 minuuttiin sen jälkeen, kun Livopan-valmisteen antaminen on lopetettu ja ennen kuin läsnä oleva hoitohenkilökunta on arvioinut potilaan virkistyneen ennalleen.

4.8 Haittavaikutukset

Luetellut haittavaikutukset perustuvat julkaistusta lääketieteellisestä kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta saatuihin tietoihin.

Megaloblastista anemiaa ja leukopeniaa on raportoitu pitkäaikaisen tai toistuneen Livopan-altistuksen jälkeen. Hermostovaikutuksia, kuten polyneuropatiaa ja myelopatiaa, on raportoitu poikkeuksellisen voimakkaan ja usein toistuneen altistuksen yhteydessä. Korvaushoitoa tulee antaa haittavaikutusten tai haitallisten oireiden riskien minimoimiseksi, jos epäillään B₁₂-vitamiinin puutosta tai sellainen havaitaan, tai jos on merkkejä vaikutuksesta metioniinisyntetaasiin. Tällaisia ovat esimerkiksi leukopenia, megaloblastinen anemia, myelopatia sekä polyneuropatia.

Muuta kivunlievitystä pitää harkita potilaille, joilla on merkkejä B₁₂-vitamiinin/foolihapon puutteesta.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

E linjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos	-	-	-	-	-	Leukopenia, megaloblastinen anemia
Psykkiset häiriöt	-	Euforia-	-	-	-	Psykoosi, sekavuus, ahdistuneisuus, riippuvuus
Hermosto	-	Huimaus, pyörrytyksen tunne	Vaikeuupumus	-	Parapareesi	Päänsärky, myeloneuropatia, neuropatia, selkäytimen subakuutti degeneraatio, yleistyneet kohtaukset
Kuulo ja tasapainoelin	-	-	Paineen tuntu välikorvassa	-	-	-
Ruoansulatus elimistö	-	Pahoinvointi, oksentelu	Vatsan turpoaminen, suurentunut kaasumäärä suolistossa	-	-	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	-	-	-	-	-	Hengityslama

Lapsiväestö

Lapsiväestössä ei tunneta muita epätoivottuja vaikutuksia kuin aikuisilla havaitut.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasuhteen jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Läkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Koska potilas osallistuu kaasuseoksen antamiseen on yliannostuksen riski hyvin pieni.

Jos potilaassa näkyy Livopan-valmisteiden käytön aikana merkkejä vireystason heikentymisestä, jos potilas ei reagoi käskyihin ollenkaan tai riittävästi tai jos potilaassa on muita merkkejä huomattavasta sedaatiosta, valmisteiden antaminen lopetetaan välittömästi. Potilaalle ei saa antaa enempää Livopan- valmistetta, ennen kuin hänen tajuntansa on täysin palautunut.

Jos potilas tulee Livopan-valmisteiden käytön aikana syanoottiseksi, hoito täytyy keskeyttää välittömästi. Potilaalle pitää antaa lisähapetta ja hengitystä voidaan joutua avustamaan.

Poikkeuksellisen pitkäkestoisen inhalaation käytön seurauksena on havaittu palautuvaa neurologista toksisuutta ja megaloblastisia luuydinmuutoksia.

Potilas voi saada liian suuren annoksen dityppioksidia ja/tai hän voi saada hypoksista kaasuseosta, jos laitteisto altistuu kylmälle, alle -5°C lämpötilalle. Tämä voi johtaa kaasuseoksen ainesosien erottumiseen toisistaan, jolloin potilas voi saada laitteistosta liian suuren määrän dityppioksidia ja samalla hänen saamansa kaasuseos voi olla hypoksista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut yleisanesteetit, ATC-koodi N01AX63

50 %:n dityppioksidipitoisuudella on analgeettisia vaikutuksia, ja se nostaa kipukynnystä erilaisten kipuärsykkeiden kohdalla. Analgeettisen vaikutuksen voimakkuus riippuu lähinnä potilaan psyykkisestä tilasta. Tällaisella (50 %:n) dityppioksidipitoisuudella on rajallinen anesteettinen vaikutus. Tällainen dityppioksidipitoisuus vaikuttaa sedatiivisesti; potilas pysyy tajuissaan ja hänet on helppo palauttaa normaaliin tilaan, mutta hän on tietyssä määrin irtautunut ympäristöstään.

50 %:n happipitoisuus (joka on yli kaksinkertainen ympäröivän ilman happipitoisuuteen verrattuna) takaa hyvän hapetuksen ja optimaalisesti hemoglobiinin happisaturaation.

5.2 Farmakokinetiikka

Dityppioksidi siirtyy kudoksiin ja eliminoituu yksinomaan keuhkojen kautta. Koska dityppioksidi liukenee huonosti vereen ja muihin kudoksiin, sekä veri että kohde (keskushermosto) saturoituvat nopeasti. Nämä fysikokemialliset ominaisuudet selittävät analgesian nopean alkamisen ja sen, että dityppioksidin vaikutukset häviävät nopeasti, kun sen antaminen lopetetaan. Dityppioksidi eliminoituu yksinomaan hengityksen välityksellä; se ei metaboloidu ihmisen kehossa.

Dityppioksidin nopea diffundoituminen sekä kaasusta että verestä selittää osan vasta-aiheista ja erityisistä varoimista, jotka tulee huomioida dityppioksidin/Livopan-valmisteiden käytön yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dityppioksidi

Ei-kliinisen, turvallisuusfarmakologiaa, toistuvan annoksen toksikologiaa, genotoksisuutta ja karsinogeenisyyttä koskevan tavanomaisen tutkimustiedon perusteella valmisteesta ole ei erityistä

vaaraa ihmisille. Pitkään jatkuvan altistuksen 15–50 % dityppioksidille on osoitettu aiheuttavan

neuropatiaa hedelmälepakoille, sioille ja apinoille. Rotilla tehdyissä kokeissa on havaittu dityppioksidilla teratogeenisiä vaikutuksia pitkäkestoisen altistuspitoisuuden ollessa yli 500 ppm. Tiineenä olleilla rotilla, joita altistettiin 50–75 % dityppioksidille 24 tunnin ajan 6–12 raskauspäivän ajan, esiintyi tavallista useammin keskenmenoja sekä sikiön kylkiluiden ja selkärangan epämuodostumia.

Jyrsijöillä 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.

Happi

Ei-kliinisen tutkimustiedon perusteella valmisteesta ei ole erityistä vaaraa ihmisille.

Vaikutuksia ei- kliinisissä kokeissa havaittiin vain hapen altistuspitoisuuden ylittäessä kylliksi 50 %.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Lääkevalmisteen säilytykseen liittyvät varotoimet

Älä säilytä alle -5 °C:ssa.

Jos on aihetta epäillä, että Livopan-valmistetta on säilytetty liian kylmissä oloissa, kaasupulloja tulee säilyttää vaakã-asennossa yli +10 C:n lämpötilassa vähintään 48 tuntia ennen käyttöä.

Kaasupullojen ja painekaasujen säilytykseen liittyvät varotoimet Kosketus helposti syttyvän materiaalin kanssa voi aiheuttaa tulipalon. Kaasuhöyry voi aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta.

Ei helposti syttyvien materiaalien lähetyville. Käytä vain paikoissa, joissa on hyvä ilmanvaihto.

Tupakointi kielletty. Ei saa altistaa voimakkaalle kuumuudelle.

Jos palovaara uhkaa, siirrä turvalliseen paikkaan.

Pidä kaasupullo puhtaana ja kuivana sekä öljyttömänä ja rasvattomana. Pidä kaasupullo lääkkeellisille kaasuille varatussa lukitussa säilytystilassa.

Varmista, että kaasupullo ei kolhiinnu eikä putoa. Säilytä ja kuljeta venttiilit suljettuina.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kaasupullon hartiaosa on merkitty valkoisella ja sinisellä värillä (happi/dityppioksidi). Kaasupullon runko on valkoinen (lääkkeellinen kaasu).

Alumiinikaasupullo, jonka täyttöpaine on 170 baaria:

2 litran alumiinikaasupullo, joka on varustettu sulkuventtiilillä, sisäänrakennetulla paineensäätimellä ja virtausmittarilla ja jonka täyttöpaine on 170 baaria

2 litran alumiinikaasupullo, joka on varustettu sulkuventtiilillä ja sisäänrakennetulla paineensäätimellä ja jonka täyttöpaine on 170 baaria

5 litran alumiinikaasupullo, joka on varustettu sulkuventtiilillä, sisäänrakennetulla paineensäätimellä ja virtausmittarilla ja jonka täyttöpaine on 170 baaria

5 litran alumiinikaasupullo, joka on varustettu sulkuventtiilillä ja sisäänrakennetulla paineensäätimellä ja jonka täyttöpaine on 170 baaria

10 litran alumiinikaasupullo, joka on varustettu sulkuventtiilillä, sisäänrakennetulla paineensäätimellä ja virtausmittarilla ja jonka täyttöpaine on 170 baaria

10 litran alumiinikaasupullo, joka on varustettu sulkuventtiilillä ja sisäänrakennetulla paineensäätimellä ja jonka täyttöpaine on 170 baaria

Kaasupulloista, jotka on täytetty 170 baarin paineeseen, saadaan normaalissa ilmanpaineessa ja 15 C:n lämpötilassa alla olevan taulukon mukaisesti X litraa kaasua:

Kaasupullon	2	5	10
koko (litraa)	(170 baaria)	(170 baaria)	(170 baaria)
Litraa kaasua	560	1400	2800

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Yleistä

Lääkkeellisiä kaasuja saa käyttää vain lääkinällisiin tarkoituksiin.

Eri kaasutyypit on pidettävä erillään toisistaan. Täysinäiset ja tyhjät kaasupullot on säilytettävä erillään.

Älä koskaan käytä öljyä tai rasvaa, vaikka kaasupullon venttiili olisi jäykkä tai säädintä olisi vaikea liittää.

Käsittele venttiileitä ja laitteita puhtain ja rasvattomin käsin (älä käytä käsivoidetta tms.). Sulje laitteet, jos syttyy tulipalo tai jos niitä ei käytetä. Jos palovaara uhkaa, siirrä turvalliseen paikkaan.

Käytä vain standardinmukaisia laitteita, jotka on tarkoitettu käytettäväksi kaasuseoksen 50 % N₂O / 50 % O₂ kanssa.

Tarkista ennen käyttöönottoa, että kaasupullot ovat sinetöityjä.

Valmistelut ennen käyttöä

Poista venttiilin sinetti ja suojakorkki ennen käyttöä.

Tarkista, että pikaliitin ja säädin ovat puhtaat ja liitännät ovat kunnossa.

Avaa kaasupullon venttiili hitaasti – ainakin puoli kierrosta.

Jos havaitset vuotoa, sulje venttiili. Jos kaasupullo vuotaa edelleen, tyhjennä kaasupullo ulkona. Merkitse vialliset kaasupullot, aseta ne reklamoitaville tuotteille tarkoitettuun paikkaan ja palauta ne toimittajalle.

LIV-venttiilillä varustettujen kaasupullojen venttiilissä on sisäänrakennettu paineensäädin. Tämän vuoksi niiden kanssa ei tarvita erillistä paineensäädintä. LIV-venttiilissä on pikaliitin demand-venttiilillä

varustettuihin naamareihin liittämistä varten sekä erillinen ulostulo jatkuvaan kaasuvirtaukseen, jonka nopeudeksi voidaan säätää 0-15 litraa minuutissa.

Kaasupullon käyttäminen

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

Tupakointi ja avotulen teko on ehdottomasti kielletty tiloissa, joissa annetaan Livopan-hoitoa.

Käytön aikana kaasupullo on kiinnitettävä sopivaan tukeen.

Kaasupullon vaihtamista on syytä harkita, kun kaasupullon paine on pienentynyt niin paljon, että venttiilissä oleva ilmaisin on keltaisella alueella.

Kun kaasupullossa on enää pieni määrä kaasua jäljellä, kaasupullon venttiili on suljettava. On tärkeää jättää kaasupulloon hiukan painetta, jotta siihen ei pääse kontaminantteja.

Käytön jälkeen kaasupullon venttiili on suljettava tiukasti käsin. Poista paine säätimestä tai liitännästä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Linde Sverige AB
Rättarvägen 3
16968 Solna
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24534

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.5.2008/07.12.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.02.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Livopan, 50%/50% medicinsk gas, komprimerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förpackning innehåller:

Dikväveoxid (N₂O, medicinsk lustgas) 50% v/v
och
Oxygen (O₂, medicinsk syrgas) 50 % v/v
vid ett tryck av 170 bar (15°C)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Medicinsk gas, komprimerad
Färglös, luktfri gas

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Livopan är indicerad för behandling av kortvariga smärttillstånd av mild till måttlig intensitet där snabbt insättande och avklingande analgetiska effekter är önskvärda.
Livopan kan användas till patienter i åldern 1 månad och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Livopan ska endast tillföras av utbildad personal med tillgång till lämplig utrustning för återupplivning.
Speciell försiktighet ska beaktas när man arbetar med lustgas. Lustgas ska administreras enligt lokala riktlinjer.

Dosering

Tillförseln av Livopan bör påbörjas strax innan den smärtstillande effekten är önskad. Den smärtstillande effekten uppträder efter 4-5 andetag och är maximal inom ca 2-3 minuter. Tillförseln av Livopan bör fortgå under hela det smärtsamma ingreppet eller så länge den smärtstillande effekten önskas. Efter avslutad tillförsel/inandning avklingar effekten snabbt inom några minuter.

Pediatrisk population

Det är ingen skillnad i dosrekommendationer för barn.

Administreringsätt

Livopan tillförs via inandning till spontant andandes patienter via ansiktsmask.
Tillförsel av Livopan styrs av patientens andning. Genom att hålla masken tätt kring mun och näsa och andas i masken öppnas en s.k. demandventil och Livopan strömmar ut ur utrustningen och tillförs patienten via luftvägarna. Upptaget sker från lungorna.

Inom tandvården rekommenderas användning av dubbelmask, alternativt kan en näs- eller kindmask

med tillräcklig utsug/ventilation användas.

Tillförsel via endotrakeal tub rekommenderas inte. Om Livopan ska användas i patienter som andas genom endotrakeal tub, ska tillförseln endast ges av sjukvårdspersonal med utbildning i anestesi.

Beroende på den smärtlindrande effekten hos den enskilda patienten, kan ytterligare analgetika behövas.

Livopan ska endast användas av personal med kunskap om dess användning. Tillförsel av Livopan skall endast ske under överinseende av och efter instruktion från personal med kunskap om utrustningen och dess effekter. Livopan ska endast tillföras när möjlighet till syrgaskomplettering och utrustning för återupplivning finns lätt tillgänglig.

Masken genom vilken Livopan tillförs skall företrädesvis hållas av patienten. Patienten skall instrueras om att hålla masken mot ansikten och andas normalt. Detta är en extra säkerhetsåtgärd för att minimera risken för överdosering. Om patienten av någon anledning fått mer Livopan än nödvändigt och vakenheten kommit att påverkas kommer patienten att tappa masken och tillförseln avbrytas. Genom att andas vanlig luft kommer Livopan -effekten snabbt avklinga och patienten återfår medvetandet.

Livopan skall företrädesvis användas av patienter som kan förstå och följa instruktioner hur utrustningen och masken skall användas.

På grund av den ökade risken för att patienten kan bli påtagligt sederad och medvetlös, skall denna form av tillförsel endast ske under kontrollerade betingelser. Konstant gasflöde ska endast användas i närvaro av kompetent personal och med utrustning tillgänglig för att kunna hantera effekter av mer uttalad sedation/ minskad medvetandegrad. Risken för hämning av skyddande luftvägsreflexer ska tas i beaktande och beredskap för att skapa fri luftväg och ge assisterad andning ska finnas när konstant gasflöde används.

När tillförseln avslutas skall patienten tillåtas att återhämta sig under lugna och kontrollerade betingelser i ungefär 5 minuter eller till dess att patientens vakenhetsgrad/medvetandegrad är tillfredsställande återhämtad.

Livopan kan användas upp till 6 timmar utan hematologisk kontroll av patienter utan kända riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Hos barn som inte är kapabla att förstå och följa instruktionerna, kan Livopan administreras under överinseende av kompetent medicinsk personal som kan hjälpa till att hålla masken på plats och som aktivt kan övervaka tillförseln. Vid sådana tillfällen kan Livopan tillföras med ett konstant gasflöde.

4.3 Kontraindikationer

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

- Hos patienter med symptom eller tecken på pneumothorax, pneumoperikardium, uttalat emfysem, gasembolier eller skallskada.
- Efter djuphavsdykning med risk för dykarsjuka (kvävebubblor).
- Efter kardiopulmonell bypass med hjärtlungmaskin eller kranskärlskirurgi utan hjärtlungmaskin
- Hos patienter som nyligen fått intraokulär injektion av gas (t.ex. SF₆, C₃F₈) tills nämnda gas har absorberats helt, då gasvolymen kan komma att öka i tryck/volym och härmed orsaka blindhet.
- Hos patienter med kraftigt utvidgade tarmar.

Livopan är även kontraindicerat:

- Hos patienter med hjärtsvikt eller hjärtdysfunktion (t.ex. efter hjärtkirurgi) för att undvika risken för en ytterligare försämring av hjärtfunktionen.
- Hos patienter som visar ihållande tecken till konfusion, ändrad kognitiv förmåga eller på annat sätt väcker misstankar om ett ökat intrakraniellt tryck, eftersom lustgas kan öka det intrakraniella trycket ytterligare.
- Hos patienter med sänkt medvetande eller påverkad förmåga att samarbeta och ta emot information pga risken för att ytterligare sedering från lustgasen kan påverka naturliga skyddsreflexer.
- Hos patienter som uppvisar vitamin B₁₂- eller folsyrabrist eller genetisk rubbning i dessa enzymssystem.
- Hos patienter med ansiktsskador där användandet av en ansiktsmask kan utgöra svårigheter eller risker.

4.4 Varningar och försiktighet

När ett konstant flöde av gasblandningen används, skall risken för uttalad sedering, medvetlöshet och påverkan på skyddsreflexer t.ex. regurgitation och aspiration beaktas.

Lustgas kan diffundera in i luftfyllda utrymmen. Livopan kan därför ge en ökning av trycket i mellanörat, liksom i andra luftfyllda utrymmen.

Hos patienter som tar andra läkemedel som påverkar centrala nervsystemet som t.ex. morfinerivat och/eller benzodiazepiner, kan samtidig tillförsel av Livopan ge en ökad sedering, och härigenom påverkan på andning, cirkulation och skyddsreflexer. Om Livopan skall användas hos sådana patienter skall detta ske under övervakning av personal som har adekvat kompetens (se 4.5).

Livopan ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt kemoreceptorkänslighet/funktion (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom - KOL) på grund av den relativt höga halten (50 vol%.) syre. Inandning av höga doser av syrgas kan hos dessa patienter orsaka andningsdepression och ökad PaCO₂.

Efter att tillförseln av Livopan har upphört, diffunderar lustgasen snabbt från blodet till alveolerna. Till följd av att lustgasen snabbt lämnar blodet, och härigenom ger en minskad syrgaskoncentration i alveolerna, kan diffusions hypoxi uppkomma. Detta kan förebyggas med syrgastillförsel.

Efter avslutad tillförsel av Livopan skall patienten återhämta sig under adekvat övervakning tills dess att potentiella risker till följd av Livopan har avklingat och patienten har återhämtat sig på ett tillfredsställande sätt. Patientens återhämtning ska bedömas av sjukvårdspersonal.

Påverkan på DNA syntesen är en av troliga orsaker till lustgasens påverkan på blodbildningen och de fosterskador som setts i djurförsök.

Arbetsplatsexponering, förorening av den omgivande luften

Minskad fertilitet hos medicinsk och annan räddningspersonal har rapporterats efter upprepad exponering av lustgas i otillräckligt ventilerade rum. Det är för närvarande inte möjligt att bekräfta eller utesluta om det finns ett kausalsamband mellan dessa fall och lustgasexponering. Det är viktigt att tillse att lustgashalten i omgivningsluft hålls så låg som möjligt och under nationellt uppsatta gränsvärden.

Utrymmen där Livopan används skall vara adekvat ventilerade och/eller försedda med utsugsutrustning så att omgivningsluftens koncentration av lustgas är under uppsatta nationella hygieniska gränsvärden; enligt TWA (time weight average), medelvärde över en arbetsdag och STEL (short term exposure limit) medelvärdet under en kortare exposition. Nationellt uppsatta gränsvärden måste alltid följas.

Risken för missbruk bör uppmärksammas.

Upprepad administrering av eller exponering för lustgas kan leda till beroende. Försiktighet bör

iakttas när det gäller patienter med känt tidigare substansmissbruk eller hälso- och sjukvårdspersonal som yrkesmässigt exponeras för lustgas.

Lustgas ger upphov till inaktivering av vitamin B₁₂, 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 B₁₂ nivåer inom det normala intervallet. Hos patienter med odiagnostiserad subklinisk brist på vitamin B₁₂, har neurologisk toxicitet uppkommit efter engångsexponeringar av lustgas under anastesi.

Lustgas kan påverka vitamin B₁₂ och folatomsättningen, Livopan skall därför användas med försiktighet hos riskpatienter, dvs. patienter med minskat intag eller upptag av vitamin B₁₂ och/eller folsyra eller genetisk rubbning i de enzymsystem som är involverade i omsättningen av dessa vitaminer, samt hos immunosupprimerade patienter. Vid behov skall substitutionsbehandling med vitamin B₁₂/folsyra övervägas. Samtidig användning av lustgas och metotrexat bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Gasblandningen skall förvaras och användas endast i utrymmen/rum där temperaturen överstiger -5°C. Vid lägre temperaturer kan gasblandningen separera och leda till att en hypoxisk gasblandning administreras.

Pediatrisk population

Livopan kan användas till barn som kan följa givna instruktioner om hur utrustningen används. Vid behandling av yngre barn som inte är kapabla att följa instruktioner, kan användning med konstant gasflöde erfordras.

Konstant gasflöde bör endast ges av sjukvårdspersonal med kunskap om gasens användning, och utrustning för att skapa fri luftväg och möjlighet till assisterad andning finns tillgänglig (se även 4.2).

Kontinuerlig tillförsel i perioder mer än 6 timmar bör tillämpas med försiktighet på grund av den potentiella risken för kliniska effekter framkallade av den hämmande effekten på metioninsyntetas. Långvarig kontinuerlig eller upprepad användning ska följas av hematologisk kontroll för att minimera risken för möjliga biverkningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombination med andra läkemedel

Lustgasen i Livopan interagerar med inhalationsanestetika och/eller andra aktiva substanser med centralnervösa effekter (som opiater, benzidiazepiner och andra psykomimetiska läkemedel) på ett additivt sätt. Vid samtidig behandling med centralt verkande läkemedel skall risken för uttalad sedering och försämring av skyddsreflexerna tas i beaktande (se avsnitt 4.4)..

Användningen av lustgas förstärker effekten av metotrexat på folatmetabolismen, vilket ger ökad toxicitet såsom svår, oförutsägbar myelosuppression och stomatit. Även om denna effekt kan minskas genom att administrera kalciumfolinat, bör samtidig användning av lustgas och metotrexat undvikas. De lungskadande effekterna som kan framkallas av vissa aktiva substanser som t.ex. bleomycin, amiodaron, furadantin och liknande antibiotika kan förstärkas genom inandning av ökade koncentrationer av syrgas.

Andra interaktioner

Lustgasen i Livopan orsakar inaktivering av Vitamin B₁₂ (en co-faktor till methioninsyntes), vilket interfererar med folsyrametabolismen. Följaktligen, försämras DNA- syntesen under långvarig lustgasanvändning. Denna påverkan kan ge upphov till megaloblastisk förändrad blodbild och eventuell polyneuropati och/eller subakut kombinerad degenerering av ryggmärgen (se 4.8). Därför ska Livopan användas under begränsad tid (se även 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor som utsatts 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 bröstmjolk, så är ett intag av lustgas via bröstmjolk 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

Möjliga effekter på fertilitet efter kliniska doser av Livopan till patienter, är inte känd. Inga data finns tillgängliga (se också avsnitt 5.3).

Den möjliga risken kopplad till upprepad exponering på arbetsplatsen kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lustgasen i Livopan har effekter på kognitiva och psykomotoriska funktioner. Den elimineras snabbt ut 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 Livopan används som enda analgetiska/sedativa 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.

Vid långvarig eller upprepad exposition för Livopan har megaloblastisk anemi och leukopeni rapporterats. Vid exceptionellt hög och frekvent exponering har även neurologisk påverkan som polyneuropati och myelopati rapporterats. Vid misstanke om eller då brist på vitamin B₁₂ föreligger

eller vid symptom 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.

Andra analgesimetoder bör övervägas hos patienter som uppvisar symptom på vitamin B₁₂/folat brist.

Tabell med summering av biverkningar

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	-	-	-	-	-	Megaloblastisk anemi leukopeni,
Psykiska störningar		Eufori				Psykos, förvirring, oro, beroende
Centrala och perifera nervsystemet	-	Yrsel, omtöckning	Uttalad matthet	-	Parapares	Huvudvärk, Myeloneuropati, neuropati Subakut ryggmärgsdegeneration, Generaliserade konvulsioner
Öron och balansorgan	-	-	Tryck känsla i mellanörat	-	-	-
Magtarmkanalen	-	Illamående, kräkning	Uppblåsthet, ökad gasvolym i tarmarna	-	-	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	-		-	-	-	Andningsdepression,

Pediatrisk 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 godkänts. 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Eftersom patientens medverkan krävs för att administrera gasblandningen är risken för överdosering mycket liten.

Om patienten under användandet av Livopan visar tecken på sjunkande vakenhetsgrad, inte längre svarar eller inte svarar adekvat på tilltal eller på annat sätt uppvisar tecken till uttalad sederig skall administreringen omgående avbrytas. Patienten skall inte erhålla ytterligare Livopan förrän tidigast då medvetandet återkommit.

Om patienten uppvisar cyanos under användningen av Livopan måste behandlingen omedelbart avbrytas och ren syrgas tillföras, assisterad andning kan erfordras.

Reversibel neurologisk toxicitet och megaloblastiska förändringar i benmärgen har också observerats efter exceptionellt långdragen inhalation.

Överdoser av lustgas och eller hypoxisk gasblandning kan uppkomma om utrustningen utsatts för kyla, under -5°C . Detta kan medföra att gasblandningen separerar. Härigenom kan för hög lustgaskoncentration levereras ur utrustningen med risk för att en hypoxisk gasblandning levereras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övrig allmänanestetika, ATC-kod N01AX63

Lustgas i koncentrationer av 50 % har analgetiska effekter, höjer smärtröskeln för olika smärtsamma stimuli. Den analgetiska effektintensiteten beror till stor del på det psykiska tillståndet hos patienten. Vid denna koncentration (50 %) har lustgas begränsade anestetiska effekter. I dessa koncentrationer ger lustgas en sederande och avslappnade effekt men patienten förblir vaken, lätt väckbar, men med en viss avskärmning från omgivningen.

Den 50 % koncentrationen av syre (mer än 2 gånger koncentrationen i vanlig luft) garanterar en god syrsättning och optimal syremättnad av hemoglobinet.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Upptaget såväl som eliminationen av lustgas sker uteslutande via lungan. På grund av lustgasens låga löslighet i blod och andra vävnader uppnås mättnaden av såväl blod som målorganen (CNS) snabbt. Dessa fysio-kemiska egenskaper förklarar den snabbt insättande smärtdämpande effekten samt att lustgasens effekter snabbt försvinner efter avslutad tillförsel. Gasen elimineras uteslutande via utandningen; lustgas bryts inte i ned människokroppen.

Den snabba diffusionen av lustgas från gas såväl som från blod förklarar några av de kontraindikationer och speciella varningar som bör iaktas vid användandet av lustgas/Livopan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lustgas

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 till 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 till 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.

Syrgas

Prekliniska data påvisar inga specifika risker för människor. Effekter i prekliniska studier sågs endast vid exponering av en syrgashalt överstigande 50 %.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Läkemedelsrelaterad förvaringsanvisning

Förvaras ej lägre än -5°C

Vid misstanke om att Livopan har förvarats för kallt, ska flaskorna förvaras liggande i en temperatur över +10°C i minst 48 timmar innan de kan tas i bruk.

Förvaringsanvisning relaterad till gasflaskor och gaser under tryck

Kontakt med brännbart material kan orsaka brand.

Ångor kan göra att man blir dåsig och omtöcknad.

Förvaras åtskilt från brandfarliga ämnen.

Sörj för god ventilation.

Rökning förbjuden. Får inte utsättas för stark värme.

Förs i säkerhet vid brandfara.

Håll flaskan ren och torr och fri från olja och fett.

Förvara flaskan på låst plats, reserverad för medicinska gaser.

Se till att flaskan inte utsätts för stötar och fall.

Förvaras och transporteras med stängd ventil.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Aluminiumgasflaska, fylltryck 170 bar:

2 liters aluminiumgasflaska med avstängningsventil med inbyggd tryckregulator, flödesreglering och fylltryck på 170 bar

2 liters aluminiumgasflaska med avstängningsventil med inbyggd tryckregulator och fylltryck på 170 bar

5 liters aluminiumgasflaska med avstängningsventil med inbyggd tryckregulator, flödesreglering och fylltryck på 170 bar

5 liters aluminiumgasflaska med avstängningsventil med inbyggd tryckregulator och fylltryck på 170 bar

10 liters aluminiumgasflaska med avstängningsventil med inbyggd tryckregulator, flödesreglering och fylltryck på 170 bar
10 liters aluminiumgasflaska med avstängningsventil med inbyggd tryckregulator och fylltryck på 170 bar

Flaskor fyllda till 170 bar innehåller ca X liter gas vid atmosfärstryck och 15°C enligt nedanstående tabell

Flaskstorlek i liter	2 (170 bar)	5 (170 bar)	10 (170 bar)
Liter gas	560	1400	2800

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Allmänt

Medicinska gaser får bara användas för medicinska ändamål.

Olika medicinska gaser skall särskiljas från varandra. Fulla och tomma gasflaskor skall förvaras åtskilda.

Använd aldrig olja eller fett även om flaskventilen skulle gå trögt eller om regulatören är svår att ansluta. Hantera ventiler och därtill hörande utrustning med rena och fettfria (handkräm etc.) händer. Stäng av utrustningen vid brand eller om den inte används. För flaskan i säkerhet vid brandfara. Använd enbart standardutrustning som är avsedd för gasblandningen 50% N₂O / 50% O₂. Kontrollera att flaskorna är förseglade innan de tas i bruk.

Iordningställande för användning

Avlägsna förseglingen från ventilen och skyddsproppen före användningen.

Kontrollera att snabbkopplingen och regulatören är ren och att anslutningarna är i gott skick.

Öppna flaskventilen sakta – minst ett halvt varv.

Vid läckage, stäng ventilen. Om flaskan fortfarande läcker, töm flaskan utomhus. Märk felaktiga flaskor, sätt dem på avsedd plats för reklamationer och returnera dem till leverantören.

Flaskor med LIV-ventil har en inbyggd tryckregulator i ventilen. En separat tryckregulator är därför inte nödvändig. LIV-ventilen har en snabbkoppling för anslutning av "on demand" masker, men även ett separat utlopp för konstant utflöde av gasen där flödet kan regleras från 0 till 15 liter/min.

Användning av gasflaskan

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

Rökning och öppen eld är absolut förbjudet i rum där behandling med Livopan pågår.

När flaskan används bör den vara fastsatt i ett lämpligt stöd.

När trycket i flaskan sjunkit så att indikatorn på ventilen är inom det gula fältet bör man förbereda för att byta gasflaska.

När en liten mängd gas finns kvar i gasflaskan, skall flaskventilen stängas. Det är viktigt att lämna kvar ett litet tryck i flaskan för att skydda från att föroreningar kommer in i flaskan.

Efter användning skall flaskventilen stängas med normal handkraft. Tryckavlasta regulatören eller anslutningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Linde Sverige AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24534

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

30.5.2008/07.12.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.02.2025