

Valmisteyhteenvedo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NIONTIX 100 %, lääkkeellinen kaasu, nesteytetty.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dityppioksidi (N₂O, lääkkeellinen ilokaasu) 100 %.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Lääkkeellinen kaasu, nesteytetty.
Väritön kaasu, hieman makea maku ja haju

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Typppioksiduulia käytetään

- anestesian yhteydessä, yhdessä muiden inhalaatio- tai laskimoanesteettien kanssa
- analgesiaan/sedaatioon kaikissa tilanteissa, joissa tarvitaan nopeaa kivunlievitystä/sedaatiota ja nopeaa eliminaatiota.

4.2 Annostus ja antotapa

Dityppioksidia antavalla henkilöstöllä on oltava riittävästi tämän lääkevalmisteen käyttöön liittyvää koulutusta ja kokemusta. Dityppioksidia tulee antaa vain silloin, kun saatavana on sopivat laitteet hengitystien avoimuuden välittömään varmistamiseen ja puhallus-paineluelytyksen aloittamiseen tarvittaessa.

Dityppioksidi tulee antaa inhalaationa (potilaan hengittäessä itse tai kontrolloidun ventilaation yhteydessä).

Dityppioksidia tulee antaa yhdessä hapen kanssa käyttäen erikoislaitteita, joiden avulla voidaan antaa dityppioksidin ja hapen seosta. Näissä laitteissa tulee olla happipitoisuuden seuranta- ja hälytysominaisuus, jotta vältytään antamasta hypoksista kaasuseosta (FiO₂ < 21 tilavuusprosenttia).

Dityppioksidia ei tule antaa yli 12 tuntia kerrallaan.

Dityppioksidia tulee käyttää vain tiloissa, joissa on riittävä ilmanvaihto ja/tai kaasunpoisto, jotta ympäröivän ilman kaasupitoisuus ei nouse suureksi. Ilman laadun tulee olla paikallisten määräysten mukainen, ja dityppioksidille altistuminen työaikalla ei saa ylittää kansallisesti määritettyä hygieenisiä raja-arvoja.

Dityppioksidi saa aikaan annoksesta riippuvan kivunlievityksen ja sedaation, ja sillä on annoksesta riippuvia vaikutuksia kognitiivisiin toimintoihin.

Dityppioksidia käytetään tavallisesti 35–75 tilavuusprosenttia seoksissa, jotka sisältävät happea ja tarvittaessa muita anesteetteja.

Pelkkä dityppioksidi ei ole tavallisesti riittävän tehokas kirurgiseen anestesiaan, vaan yleisanestesiassa sitä tulee käyttää yhdessä muiden anesteettien kanssa.

Dityppioksidilla on additiivinen vaikutus useimpien muiden anesteettien kanssa (ks. kohta 4.5).

Kun dityppioksidia annetaan yksinään, sen vaikutukset eivät riipu potilaan iästä, mutta yhdessä muiden anesteettien kanssa annettuna seoksen vaikutus on vanhemmilla potilailla tavallisesti voimakkaampi kuin nuoremmilla.

Turvallisen happifraktion varmistamiseksi dityppioksidia ei tule antaa pitoisuusina, jotka ylittävät 70–75 tilavuusprosenttia. Jos potilaan happisaturaatio on pienentynyt, tulee käyttää potilaalle turvallista happifraktiota. Enintään 50–60 %:n pitoisuusina annettu dityppioksidi lievittää kipua, sedatoi ja vähentää agitaatiota vaikuttamatta tavallisesti tajunnan asteeseen tai kykyyn reagoida puheeseen. Hengitys, verenkierto ja suojarefleksit pysyvät yleensä normaaleina tällaisia pitoisuuksia käytettäessä.

4.3 Vasta-aiheet

Dityppioksidia ei saa antaa potilaille, joilla on seuraavia sairauksia, oireita tai tiloja:

- ilmarinta, kaasuemboolia, sukeltamisen jälkeen (sukeltajantautiriskin takia), sydän-keuhkokoneen kautta tapahtuneen kehonulkoisen verenkierron jälkeen tai vaikean kallovanman yhteydessä, koska ilmakuplat (embolukset)/ilmalla täyttyneet kohdat saattavat laajeta dityppioksidin antamisen vuoksi

- kaasun (esim. SF₆, C₂F₆) intraokulaarinen injektio sokeutta aiheuttavan silmänsisäisen paineen suurenemisen riskin takia

- suolitukoksen (ileuksen) merkit suolen lisääjäenemisen riskin takia

- sydämen vajaatoiminta tai sydämen toiminnan vakava heikkeneminen (esim. sydänleikkauksen jälkeen), koska lievä sydänlihasta lamaanuttava vaikutus saattaa edelleen heikentää sydämen toimintaa

- huomattava sekavuus, tajunnanmuutokset tai muut merkit, jotka saattavat liittyä suurentuneeseen kallonsisäiseen paineeseen, koska dityppioksidi voi suurentaa sitä lisää

- tajunnan ja/tai yhteistyökyvyn heikkeneminen, kun dityppioksidia käytetään kivunlievitykseen, koska suojarefleksit voivat heikentyä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dityppioksidia ei tule käyttää pitkiä aikoja, esimerkiksi sedaation tehohoidossa, koska se voi vaikuttaa B₁₂-vitamiiniin (metioniinisyntetaasiin vaikuttava tekijä). Dityppioksidi vaikuttaa B₁₂-vitamiiniin ja folaatin aineenvaihduntaan. Lisäksi se estää metioniinisyntetaasia, joka osallistuu homokysteiinin muuttamiseen metioniiniin. Tämän entsyymin estäminen vaikuttaa DNA:n muodostuksen kannalta merkittävään tymidiniin muodostumiseen/vähentää sitä. Dityppioksidin metioniinin muodostumista estävä vaikutus voi johtaa puutoksiin ja myeliinin muodostumisen vähenemiseen ja siten selkäytimen vaurioitumiseen. Dityppioksidin vaikutus veren muodostukseen ja eläinkokeissa havaittuihin sikiövaurioihin johtuu nimenomaan vaikutuksesta DNA-synteesiin.

Hoitojakson ei tule kestää yli 12 tuntia.

Dityppioksidia ei tule käyttää, jos silmään on äskettäin injektoitu kaasua, koska intraokulaarinen paine voi suurentua ja vaikuttaa näköön (ks. myös kohta 4.3).

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

Dityppioksidia ei tule käyttää ilmateihin kohdistuvan laser-kirurgisen toimenpiteen aikana räjähdysmäisen palamisen riskin takia.

Yleisanestesiaa, jossa on käytetty suurta dityppioksidipitoisuutta, seuraa tunnetusti hypoksian (diffusiohypoksian) riski, joka johtuu paitsi keuhkorakkuloissa olevasta kaasuseoksesta, myös refleksiivisestä vasteesta hypoksiaan, hyperkapniaan ja hypoventilaatioon. Yleisanestesian jälkeen on suositeltavaa antaa lisähappea ja seurata happisaturaatiota pulssioksimetrin avulla, kunnes potilas herää. Dityppioksidi suurentaa välikorvan painetta.

Pitkäaikaista altistumista pienille dityppioksidipitoisuuksille on pidetty mahdollisena terveysriskinä. Toistaiseksi ei tiedetä, onko pitkäaikaisen altistuksen dityppioksidipitoisuuksille altistumisen ja jonkin sairauden välillä syy-yhteyttä, mutta ei myöskään voida sulkea täysin pois mahdollista yhteyttä tällaisen pitkäaikaisen altistuksen ja tuumorien tai muiden kroonisten sairauksien kehittymisen, hedelmällisyyden heikkenemisen, keskenmenon ja/tai sikiön epämuodostumisen riskin välillä. Voimassa olevia hygieenisiä raja-arvoja pienempiin 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 %). Tavoitteena tulee olla hyvä työympäristö, jonka dityppioksidipitoisuudet ovat mahdollisimman pieniä paikallisten määräysten mukaisesti.

Mekaaninen ventilaatio, jota käytetään tavallisesti leikkaussaleissa yhdessä anestesia-laitteista tulevien liiallisten kaasujen aktiivisen poiston kanssa, on hyvän kontaminoitumattoman työympäristön perusta, joka varmistaa, että dityppioksidin ja muiden anestesia-kaasujen pitoisuudet eivät ylitä työpäivälle asetettuja normeja (hygieenisiä raja-arvoja).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistämisen anesteetteihin/sedatiiveihin ja analgeetteihin:

Dityppioksidilla on additiivinen vaikutus, kun se yhdistetään muihin inhalaatioanesteetteihin. Sillä on yhteisvaikutuksia myös laskimoanesteettien kanssa. Näillä yhteisvaikutuksilla on selviä klinisiä vaikutuksia, jotka vähentävät dityppioksidin kanssa käytettävien lääkkeiden tarvetta. Seos aiheuttaa tavallisesti vähemmän kardiovaskulaarista ja respiratorista lamaa ja edistää/nopeuttaa hätätilasta toipumista.

Muut yhteisvaikutukset:

Dityppioksidi aiheuttaa B₁₂-vitamiinin (metioniinisyntetaasiin vaikuttavan tekijän) inaktivoitumista. Pitkäaikainen altistuminen tälle kaasulle vaikuttaa folaatin aineenvaihduntaan ja DNA-synteesiin. Tämä voi johtaa megaloblastien osuuden muuttumiseen veriprofiilissa ja lopulta eräseen neuropatian/myelopatian muotoon – selkäytimen subakuuttiin kombinoituu degeneraatioon.

4.6 Raskaus ja imety

Raskaus

Dityppioksidi saattaa vaikuttaa foolihapon aineenvaihduntaan (ks. kohta 4.4).

Epidemiologiset tiedot käytöstä raskauden aikana eivät riitä arvioimaan riskiä mahdollisista haitallisista vaikutuksista alkion- ja sikiönkehitykseen. Eläinkokeissa, joissa on tutkittu pitkäaikaista altistusta suurille dityppioksidipitoisuuksille, on todettu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Dityppioksidia voidaan käyttää synnytyksen aikana, mutta sitä tulee antaa varoen raskauden kahden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imety

Dityppioksidia voidaan antaa maidonerityksen aikana, mutta sitä ei tule antaa varsinaisen imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dityppioksidi vaikuttaa sekä kognitiivisiin että psykomotorisiin toimintoihin. Se eliminoituu nopeasti, kun sen antaminen lopetetaan. Tästä huolimatta altistuksen jälkeen tulee varmuuden vuoksi välttää kohtuullinen aika ajoneuvolla ajamista, koneiden käyttöä tai muita psykomotorisesti vaativia toimintoja.

4.8 Haittavaikutukset

Kun dityppioksidia käytetään yksinään:

Yleiset (>1/100, <1/10):

Yleisluontoiset häiriöt: huimaus, huumaantunut olo
Ruoansulatuskanavan häiriöt: pahoinvointi ja oksentelu

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100):

Korva- ja sisäkorvahäiriöt: paineen tuntu välikorvassa
Ruoansulatuskanavan häiriöt: paisuminen, suurentunut kaasumäärä suolistossa

Kun dityppioksidia käytetään yleisanestesian osana:

Yleiset (>1/100, <1/10):

Ruoansulatuskanavan häiriöt: pahoinvointi

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100):

Korva- ja sisäkorvahäiriöt: paineen tuntu välikorvassa
Ruoansulatuskanavan häiriöt: paisuminen, suurentunut kaasumäärä suolistossa

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

Veren ja imunestjärjestelmän häiriöt: megaloblastinen anemia, leukopenia
Hermoston häiriöt: polyneuropatia ja myelopatia

Epäilyssä tai vahvistetussa B₁₂-vitamiinin puutuksessa tai metioniinisyntetaasiin kohdistuvan vaikutuksen sopivien oireiden ilmetessä tulee antaa B-vitamiinin korvaushoitoa.

4.9 Yliannostus

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

Jos hypoksemiaa ilmenee liian suuren dityppioksidipitoisuuden johdosta, pitoisuutta tulee pienentää tai antaminen tulee keskeyttää. Happipitoisuutta tulee suurentaa ja muuttaa siten, että happisaturaatio saadaan palautettua riittäväksi.

Jos dityppioksidia käytetään analgeettina ja annos on aiheuttanut tajuttomuuden, antaminen tulee keskeyttää ja potilaan tulee saada ”raitista ilmaa” ja/tai hänelle pitää antaa tarvittaessa lisähappea. Seuranta pulssioksimetrin avulla on suositeltavaa, kunnes potilas tulee tajuihinsa eikä ole enää hypoksinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Saatavana 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 noradreliniin aktiivi-

suuteen selkäytimen posteriorisessa sarvessa ja että sen analgeettiset vaikutukset riippuvat jossain määrin spinaalisesta inhibitiosta.

Dityppioksidilla on sensorisiin ja kognitiivisiin toimintoihin kohdistuvia annoksesta riippuvia vaikutuksia, jotka alkavat, kun tilavuusprosentti on 15. 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 Farmakokinetiikka

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

Jakautuminen kehon eri kudoksiin riippuu dityppioksidin liukenevuudesta näihin kudoksiin. Sen heikko liukenevuus vereen ja muihin kudoksiin synnyttää nopeasti tasapainon sisään hengitetyn ja ulos hengitetyn dityppioksidipitoisuuden välille. Dityppioksidisi saturoi veren nopeasti ja saavuttaa tasapainon nopeammin kuin muut saatavana olevat inhalaatioanesteetit.

Se ei metaboloitu, vaan se poistuu muuttumattomana uloshengityksen yhteydessä. Eliminaatio riippuu täysin keuhkorakkuloiden ventilaatiosta. Kun dityppioksidin antaminen lopetetaan, eliminaatioaika vastaa saturaatioaika. Koska dityppioksidisi liukenee huonosti vereen ja muihin kudoksiin, sen vaikutus alkaa ja se eliminoituu nopeasti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa, joissa on tutkittu pitkäaikaista altistusta suurille dityppioksidipitoisuuksille, on todettu teratogeenisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkkeellinen dityppioksidisi voidaan sekoittaa ilmaan, lääkkeelliseen happeen ja halogeenoihiin inhalaatioanesteehteihin.

6.3 Kestoaika

3 vuotta; pullot ≤ 5 litraa.
5 vuotta; pakkaus, Maksipallo ja pullot > 5 litraa.

6.4 Säilytys

Lääkkeen säilytykseen liittyvät varoimet

Tämä lääkevalmiste ei vaadi muita erityisiä säilytysohjeita kuin kaasusäiliöitä ja paineen alaista kaasua koskevat säilytysolosuhteet (ks. alla). Säilytä kaasupullot lääkkeellisille kaasuille varatussa lukitus tilassa.

Kaasusäiliöiden ja painekaasujen säilytykseen liittyvät varoimet

Aiheuttaa tulipalon vaaran palavien aineiden kanssa Höyryt voivat aiheuttaa uneliaisuutta ja huiamausta. Säilytettävä erillään syttyvistä kemikaaleista. Huolehdi hyvästä ilmanvaihdosta. Pidä pullo lääkkeellisille kaasuille varatussa lukitus tilassa säilytystilassa. Ei saa altistaa voimakkaalle kuumuudelle. Jos palovaara uhkaa, siirrä turvalliseen paikkaan. Tupakointi kielletty. Pidä pullo puhtaana ja kuivana sekä öljyttömänä ja rasvattomana. Varmista, että pullo ei kolhiinnu eikä putoa. Säilytä ja kuljeta pystyasennossa venttiilit suljettuina ja mahdollinen suojakorkki ja kupu paikoillaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoiko (pakkauskoiko)

Kaasupullon hartiaosan väri on sininen (dityppioksidisi). Kaasupullon runko onvalkoinen (lääkkeellinen kaasu). Suomessa pullon rungon väri voi myös olla sinivihreä.

Sulkuventtiilillä varustettu teräspullo 2,5 litraa, 4 litraa, 5 litraa, 10 litraa, 20 litraa, 40 litraa, 50 litraa. Maksipallo, teräs, 450 litraa. Pakkaus 12 x 27 litraa, 9 x 50 litraa, 12 x 40 litraa, 12 x 50 litraa.

Kaikkia pakkauskoikoja 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 pullotyyppissä on 0,74 kg pullon tilavuuslitraa kohti ja Maksipallossa on 0,70 kg 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.
Yhdestä 450 litran Maksipallossa, jonka täyttömäärä on 315 kg, saadaan 182 000 litraa kaasua.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleistä

Lääkkeellisiä kaasuja saa käyttää vain lääkinällisiin tarkoituksiin.

Eri kaasutyypit ja -laadut tulee pitää erillään toisistaan. Täysinäiset ja tyhjät kaasupullot tulee pitää erillään.

Älä koskaan käytä öljyä tai rasvaa, vaikka pullon venttiili olisi jäykkä tai säädintä olisi vaikea liittää. Käsittele venttiileitä ja liitettäviä laitteita puhtain, rasvattomin käsin (älä käytä käsivoidetta tms.).

Käytä vain standardinmukaisia laitteita, jotka on suunniteltu käytettäväksi Dityppioksidin (lääkkeellisen ilokaasun) kanssa. Varmista ennen käyttöä, että pullot ovat sinetöityjä.

Valmistelut ennen käyttöä

Poista sinetti venttiilistä ennen käyttöä.

Käytä vain dityppioksidille suunniteltuja säätimiä. Tarkista, että pikaliitin ja säädin ovat puhtaita ja että tiivisteet ovat kunnossa.

Älä koskaan käytä työkaluja käsin kiristettäväksi tarkoitetun paine-/virtaus säätimen kiristämiseen, koska tämä voi vahingoittaa liitäntää.

Avaa pullon venttiili varovasti, ainakin puoli kierrosta. Tarkista mahdolliset vuodot säätimen mukana tulleiden ohjeiden mukaan. Älä yritä korjata venttiilin tai laitteen vuotoa muutoin kuin vaihtamalla tiiviste tai O-rengas. Jos vuotoa ilmenee, sulje venttiili ja irrota säädin. Merkitse viialliset pullot, aseta ne ei-hyväksytyille tuotteille tarkoitettuun tilaan ja palauta ne toimittajalle.

Kaasupullon käyttäminen

Tupakointi ja avotulen teko on ehdottomasti kielletty tiloissa, joissa annetaan dityppioksidihoidoita.

Sulje laitteet, jos syttyy tulipalo tai jos niitä ei käytetä.

Siirrä turvalliseen paikkaan palovaaran uhatessa. Suurten kaasupullojen kuljetuksessa tulee käyttää sopivantyyppisiä pullokärryjä. Varmista erityisen huolellisesti, että liitetyt laitteet eivät vahingossa irtoa.

Käytön aikana pullo tulee kiinnittää sopivaan tukeen. Pullon venttiili tulee sulkea, kun pullossa on enää pieni määrä kaasua jäljellä. On tärkeää jättää pulloon hiukan painetta, jotta siihen ei pääse kontaminantteja. Käytön jälkeen pullon venttiili tulee sulkea kiristämällä sitä normaalisti kädellä. Poista paine säätimestä tai liittimestä.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

AGA AB
SE-181 81 Lidköping, Ruotsi

8. MYNTILUVAN NUMERO(T)

22304

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.01.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.01.2008