

1. LEGEMIDLETS NAVN

Medisinsk lystgass Nippon Gases Scandinavia 100 % medisinsk gass, flytende

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dinitrogenoksid (N_2O , lystgass) 100 %

3. LEGEMIDDELFORM

Medisinsk gass, flytende

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dinitrogenoksid brukes

- til anestesi i kombinasjon med andre inhalasjonsanestetika eller intravenøse anestetika.
- som analgetikum/sedativum i alle situasjoner der smertelindring/sedering med rask innsettende effekt og rask eliminasjon er ønskelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Personell som administrerer dinitrogenoksid skal være tilstrekkelig opplært og trent i å bruke dette legemidlet. Dinitrogenoksid bør kun administreres der det er tilstrekkelig utstyr tilgjengelig for å umiddelbart sikre frie luftveier og for å initiere akutt kardiopulmonær resuscitasjon dersom det blir nødvendig.

Dinitrogenoksid skal gis som inhalasjon (enten ved spontan respirasjon eller kontrollert ventilasjon).

Dinitrogenoksid bør gis i kombinasjon med oksygen ved hjelp av spesialutstyr som kan avgi en blanding av dinitrogenoksid og oksygen. Dette utstyret bør inkludere overvåking av oksygenkonsentrasjon og alarmutstyr, slik at en hypoksisk gassblanding ($\text{FiO}_2 < 21$ vol. %) ikke administreres.

Dinitrogenoksid bør ikke gis i mer enn 12 timer om gangen.

Dinitrogenoksid bør bare brukes i lokaler med tilstrekkelig ventilasjon og/eller avtrekksanlegg for å unngå høye gasskonsentrasjoner i omgivelsesluften. Luftkvaliteten skal være i overensstemmelse med lokale forskrifter, og eksponeringen for dinitrogenoksid på arbeidsplassen må ikke overskride nasjonalt fastsatte hygieniske grenseverdier.

Dinitrogenoksid produserer doseavhengig smertestillende og sederende effekt, og har doseavhengig virkning på kognitive funksjoner.

Dinitrogenoksid brukes vanligvis i konsentrasjoner mellom 35 og 75 vol. % i blanding med oksygen, og i blanding med andre anestetika hvis nødvendig.

Dinitrogenoksid som eneste anestetikum er vanligvis ikke tilstrekkelig potent til kirurgisk anestesi, men bør brukes i kombinasjon med andre anestetika når det brukes til generell anestesi.

Dinitrogenoksid har en additiv effekt når den gis i kombinasjonsbehandling med de fleste andre anestetika (se pkt. 4.5).

Effekten av dinitrogenoksid gitt som eneste anestetikum er ikke avhengig av pasientens alder, men ved samtidig administrering av andre anestetika har blandingen vanligvis en økt effekt på eldre pasienter sammenlignet med yngre.

Dinitrogenoksid bør ikke gis i høyere konsentrasjoner enn 70-75 vol. % for å garantere en sikker oksygenfraksjon. Hos pasienter med nedsatt oksygenmetning bør det benyttes en oksygenfraksjon som er sikker for pasienten. Dinitrogenoksid i konsentrasjoner opp til 50-60 % lindrer smerte, sederer og reduserer agitasjon, men vanligvis uten å påvirke bevissthetsnivået eller evnen til å reagere på tiltale. Pust, sirkulasjon og beskyttende reflekser opprettholdes vanligvis ved disse konsentrasjonene.

4.3 Kontraindikasjoner

Dinitrogenoksid må ikke gis til pasienter med følgende sykdommer/symptomer/tilstander:

- pneumotoraks, gassemboli, etter dykking (med ledsagende risiko for dekompresjonssyke), etter ekstrakorporal sirkulasjon ved bruk av hjerte-lungemaskin eller ved alvorlig skade på kraniet. Luftbobler (emboli) / luftfylte rom kan ekspandere på grunn av administrering av dinitrogenoksid.
- intraokulær gassinjeksjon (f.eks. SF₆, C₃F₈), på grunn av risiko for økt trykk i øyet som kan forårsake blindhet.
- tegn på intestinal obstruksjon (ileus) på grunn av risiko for ytterligere intestinal dilatasjon.
- hjertesvikt eller alvorlig nedsatt hjertefunksjon (f.eks. etter en hjerteoperasjon), da den milde myokarddepressive effekten kan medføre ytterligere svekkelse av hjertefunksjonen.
- uttalt forvirring, endret bevissthet eller andre tegn som kan skyldes økt intrakranielt trykk, da dinitrogenoksid kan øke dette trykket ytterligere.
- nedsatt bevissthet og/eller samarbeidsevne når dinitrogenoksid brukes til smertelindring, på grunn av risikoen for svekkelse av beskyttende reflekser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dinitrogenoksid bør ikke brukes over lengre tid, f.eks. til sedasjon i intensivbehandling, på grunn av den potensielle risikoen for å påvirke vitamin B₁₂ (en kofaktor i syntesen av metionin).

Dinitrogenoksid påvirker metabolismen av vitamin B₁₂ og folat. Den hemmer også metioninsyntetase, som bidrar til omdanningen av homocystein til metionin. Hemming av dette enzymet påvirker/reduserer dannelsen av tymidin, som er en viktig faktor for syntese av DNA.

Dinitrogenoksidens hemming av metioninsyntesen kan medføre defekter og redusert dannelse av myelin, og derav ryggmargskader. Effekten på DNA-syntesen er årsaken til dinitrogenoksidens påvirkning på bloddannelse samt fosterskadene som sees i dyrestudier.

Behandlingsvarigheten bør ikke overskride 12 timer.

Dinitrogenoksid bør ikke brukes i forbindelse med gassinjeksjoner i øyet på grunn av risiko for økt intraokulært trykk og påfølgende innvirkning på synet (se også pkt. 4.3).

Høyere konsentrasjoner av dinitrogenoksid (> 50 %) kan påvirke beskyttende reflekser og bevissthetsnivå. Konsentrasjoner over 60-70 % medfører ofte bevisstløshet, og øker risikoen for svekkelse av beskyttende reflekser.

Dinitrogenoksid bør ikke brukes ved laserkirurgi i luftveiene på grunn av risiko for eksplosiv brann.

Hypoksi (diffusjonshypoksi) er en velkjent risiko etter generell anestesi med bruk av høye konsentrasjoner dinitrogenoksid. Diffusjonshypoksi fremkalles ikke bare av den alveolære

gassblandingen, men også som en refleksrespons på hypoksi, hyperkapni og hypoventilering. Supplerende oksygenadministrasjon og overvåking av oksygenmetningen med pulsoksimetri anbefales etter generell anestesi inntil pasienten er våken. Dinitrogenoksid gir økt trykk i mellomøret.

Kronisk eksponering for lave konsentrasjoner dinitrogenoksid har blitt antydnet som en mulig helserisiko. På nåværende tidspunkt er det ikke mulig å bestemme om det er en årsakssammenheng mellom kronisk eksponering for lave konsentrasjoner av dinitrogenoksid og noen sykdom. Man kan heller ikke se helt bort fra at det kan være en sammenheng mellom slik kronisk eksponering og risiko for å utvikle tumorer eller andre kroniske sykdommer, nedsatt fertilitet, spontanabort og/eller fostermisdannelser. Det foreligger per i dag hygieniske øvre grenseverdier, under disse anses det ikke å foreligge noen helsefare (selv ved kronisk eksponering). Grenseverdien for et ufarlig miljø med hensyn til dinitrogenoksid anses per i dag for å være en gjennomsnittsverdi som ligger under 25-100 ppm (TWA ("time weighted average") -verdi under 25-100 ppm = 0,0025-0,01 %) i løpet av en åtte timers arbeidssyklus.

Målet bør være et godt arbeidsmiljø med så lave konsentrasjoner av dinitrogenoksid som mulig, i henhold til lokale forskrifter.

Den mekaniske ventilasjonen som vanligvis benyttes i operasjonssaler i kombinasjon med aktivt luftavtrekk for overflødig gass fra anestesiuutstyret danner grunnlag for et godt, ikke-kontaminert arbeidsmiljø, og sikrer at konsentrasjonen av dinitrogenoksid og andre anestesigasser ikke overskrider de fastsatte normene (hygieniske grenseverdier) for en arbeidsdag.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjon med anestetika/sedativa og analgetika:

Dinitrogenoksid har en additiv effekt når det gis i kombinasjon med andre inhalasjonsanestetika. Den interagerer også med intravenøse anestetika.

Disse interaksjonene har tydelige kliniske effekter og reduserer behovet for andre legemidler som kombineres med dinitrogenoksid. Blandingen gir vanligvis mindre kardiovaskulær og respiratorisk depresjon og forbedrer/fremskynder oppvåkning.

Andre interaksjoner:

Dinitrogenoksid forårsaker inaktivering av vitamin B₁₂ (en kofaktor i metioninsyntetase).

Langtidseksponering for gassen påvirker metabolisme av folat og DNA-syntese. Dette kan gi opphav til megaloblastisk endret blodprofil og til slutt en form for nevropati/myelopati – en subakutt kombinert degenerering av ryggmargen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dinitrogenoksid kan påvirke folsyremetabolismen (se pkt. 4.4).

Det foreligger ikke tilstrekkelige epidemiologiske data fra bruk under graviditet til å evaluere risiko for mulige skadelige effekter på den embryonal-føtale utviklingen.

Dyrestudier med langtidseksponering for høye konsentrasjoner av dinitrogenoksid har vist teratogene effekter (se pkt. 5.3).

Dinitrogenoksid kan brukes ved forløsningen, men skal gis med forsiktighet i graviditetens første og andre trimester.

Amming

Dinitrogenoksid kan gis i amningsperioden, men skal ikke gis samtidig som amming pågår.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dinitrogenoksid påvirker både kognitive og psykomotoriske funksjoner. Den elimineres hurtig etter at administreringen opphører. Likevel bør kjøring, bruk av maskiner eller andre aktiviteter som er psykomotorisk utfordrende unngås i en rimelig tidsperiode etter eksponeringen som et ekstra sikkerhetstiltak.

4.8 Bivirkninger

Når dinitrogenoksid brukes til analgesi:

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Generelle lidelser: svimmelhet, følelse av å være beruset

Gastrointestinale sykdommer: kvalme, oppkast

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sykdommer i øre og labyrint: trykkfølelse i mellomøret

Gastrointestinale sykdommer: oppblåsthet, økt gassvolum i tarmene

Når dinitrogenoksid brukes som en del av anestesi:

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Gastrointestinale sykdommer: kvalme

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sykdommer i øre og labyrint: trykkfølelse i mellomøret

Gastrointestinale sykdommer: oppblåsthet, økt gassvolum i tarmene

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: megaloblastisk anemi, leukopeni

Nevrologiske sykdommer: polynevropati og myelopati

Bivirkninger rapportert etter markedsføring med ikke kjent frekvens:

Nevrologiske sykdommer: generaliserte anfall

Substitusjonsbehandling med vitamin B skal gis ved mistanke om eller påvist vitamin B₁₂-mangel, eller hvis det oppstår symptomer som er forenlige med påvirkning av metioninsyntetase.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

For høye konsentrasjoner av dinitrogenoksid vil forårsake oksygenmangel (hypoksi) som kan føre til bevisstløshet.

Hvis hypoksemi oppstår som et resultat av for høye dinitrogenoksidkonsentrasjoner, skal konsentrasjonen reduseres eller administreringen avbrytes. Oksygeninnholdet skal økes og justeres slik at pasienten oppnår tilstrekkelig oksygenmetning.

Når dinitrogenoksid blir brukt som analgetikum og dosen har ført til bevisstløshet, skal administreringen avbrytes og pasienten puste "frisk luft" og/eller få tilførsel av ekstra oksygen om

nødvendig. Inntil pasienten har kommet til bevissthet og ikke lenger er hypoksisk, anbefales overvåking med pulsoksimetri.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: diverse generelle anestetika, ATC-kode: N01AX13.

Tilgjengelige data indikerer at dinitrogenoksid har både direkte og indirekte effekter på overføringen av en rekke nevrotransmittorer både i hjernen og i ryggmargen. Påvirkning på det endorfine systemet gjennom hele CNS er trolig en av de mer sentrale mekanismene som ligger bak den analgetiske effekten. Resultater har også vist at dinitrogenoksid påvirker noradrenalinaktiviteten i ryggmargens bakre horn, og at den analgetiske effekten til en viss grad avhenger av spinal inhibisjon.

Dinitrogenoksid har doseavhengige effekter på sensoriske og kognitive funksjoner som starter ved 15 vol. %. Konsentrasjoner som overstiger 60-70 vol. % forårsaker bevisstløshet. Dinitrogenoksid har doseavhengige analgetiske egenskaper som er klinisk merkbare ved ende-tidale konsentrasjoner rundt 20 vol. %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dinitrogenoksid administreres ved inhalasjon. Absorpsjonen avhenger av trykkgradienten mellom inhalert gass og blodet som passerer ventilerte alveolærdeler.

Distribusjon i kroppsvev avhenger av dinitrogenoksids løselighet i forskjellig vev. Gassens lave oppløsningsevne i blod og annet vev fører til rask likevekt mellom innåndet og utåndet dinitrogenoksidkonsentrasjon. Dinitrogenoksid gir en rask metning i blodet og når likevekt raskere enn andre allerede tilgjengelige inhalasjonsanestetika.

Dinitrogenoksid metaboliseres ikke, men elimineres uendret ved utånding. Elimineringen avhenger helt og holdent av den alveolære ventilasjonen. Eliminasjonstiden etter at administrering av dinitrogenoksid er avbrutt tilsvarende metningstiden. På grunn av den lave oppløsningsevnen i blod og annet vev, blir dinitrogenoksid både tatt opp og eliminert raskt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier med langvarig eksponering for høye konsentrasjoner av dinitrogenoksid har vist teratogene effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Medisinsk dinitrogenoksid kan blandes med luft, medisinsk oksygen og halogenerte inhalasjonsanestetika.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 45 °C

Oppbevar gassflasker i et låst rom reservert for medisinske gasser.

Oppbevaringsbetingelser for gassbeholdere og gass under trykk

Røyking forbudt.

Gassflasker oppbevares stående i et godt ventilert rom.

Gassflasker skal beskyttes mot vær og vind, holdes rene og tørre, må ikke brukes/oppbevares i nærheten av brennbart materiale og beskyttes mot sterk oppvarming.

Ulike gasstyper og gasskvaliteter må oppbevares atskilt. Fulle og tomme gassflasker må oppbevares fra hverandre.

Sørg for at flasken ikke utsettes for støt eller fall under lagring og transport.

Større gassflasker må transporteres ved hjelp av en egnet flasketralle. Det er viktig at tilkoblet utstyr ikke løsner utilsiktet.

Gassflasker skal oppbevares og transporteres med stengte ventiler, og hvis beskyttelseshette finnes skal denne være påsatt.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2,5-liters ståflaske fylt med 1,9 kg, som inneholder ca. 1009 liter gass. Stengeventil med sprengmembran 190 bar, gjenget tilkobling iht. DIN 477.

4-liters ståflaske fylt med 3,0 kg, som inneholder ca. 1615 liter gass. Stengeventil med sprengmembran 190 bar, gjenget tilkobling iht. DIN 477.

4-liters ståflaske fylt med 3,0 kg, som inneholder ca. 1615 liter gass. Stengeventil med sprengmembran 190 bar, Pin index.

10-liters ståflaske fylt med 7,5 kg, som inneholder ca. 4035 liter gass. Stengeventil med sprengmembran 190 bar, gjenget tilkobling iht. DIN 477.

40-liters ståflaske fylt med 30 kg, som inneholder ca. 16 140 liter gass. Stengeventil med sprengmembran 190 bar, gjenget tilkobling iht. DIN 477.

50-liters ståflaske fylt med 37,5 kg, som inneholder ca. 20 175 liter gass. Stengeventil med sprengmembran 190 bar, gjenget tilkobling iht. DIN 477.

Pakke med 12x40-liters ståflaske fylt med 360 kg, som inneholder ca. 193 680 liter gass. Stengeventil med sprengmembran 190 bar, gjenget tilkobling iht. DIN 477.

Pakke med 12x50 liter ståflasker fylt med 450 kg, som inneholder ca. 242 100 liter gass. Stengeventil med sprengmembran 190 bar, gjenget tilkobling iht. DIN 477.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelt

Medisinske gasser må kun brukes til medisinske formål.

Bruk aldri olje eller fett, selv ikke dersom flaskeventilen er treg eller regulatoren er vanskelig å koble til. Ventiler og tilhørende utstyr skal håndteres med rene og fettfrie (håndkrem o.l.) hender.

Bruk kun standardutstyr som er tiltenkt medisinsk lystgass (dinitrogenoksid).

Kontroller at flaskene er forseglet før de tas i bruk.

Returneres med lukket ventil og resttrykk høyere enn 2 bar (200 kPa).

Klargjøring før bruk

Fjern forseglingen fra ventilen før bruk.

Bruk kun regulatorer tiltenkt medisinsk dinitrogenoksid. Kontroller at koblingen eller regulatoren er ren og at tilkoblingene er i god stand.

Bruk aldri verktøy på en trykk-/flowregulator som sitter fast dersom denne egentlig skal tilkobles manuelt, da dette kan skade koblingen.

Åpne flaskeventilen sakte – minst en halv omdreining.

Kontrollér om det har oppstått lekkasje i henhold til instruksjonene som fulgte med regulatoren. Ikke prøv å håndtere lekkasjer fra ventilen eller utstyret, bortsett fra å bytte pakning eller O-ring.

Ved lekkasje må du lukke ventilen og koble fra regulatoren. Merk ødelagte flasker, sett dem til side og returner dem til leverandøren.

Bruk av gassflasken

Røyking og åpen flamme er strengt forbudt i rom hvor det utføres dinitrogenoksidbehandling.

Steng av utstyret hvis det oppstår brann eller dersom det ikke er i bruk.

Utstyret må fraktes i sikkerhet dersom det oppstår brannfare.

Gassflasken skal stå fast i egnet støtteanordning når den er i bruk.

Når det er en liten mengde gass igjen i gassflasken, skal flaskeventilen lukkes. Det er viktig at det er litt trykk igjen i flasken, slik at den beskyttes mot forurensning.

Etter bruk må flaskeventilen stenges for hånd. Trykkavlast regulatoren eller tilkoblingen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Nippon Gases Norge AS
Postboks 23 Haugenstua
0915 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4613

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10 juni 2008

Dato for siste fornyelse: 10 februar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

01.06.2022