

## **1            LEGEMIDLETS NAVN**

Niontix 100 % medisinsk gass, flytende.

## **2            KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Dinitrogenoksid (N<sub>2</sub>O, medisinsk lystgass) 100 %.

Det er ingen hjelpestoffer.

## **3            LEGEMIDDELFORM**

Medisinsk gass, flytende.

Fargeløs gass med svak søtlig smak og lukt.

## **4            KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1        Indikasjoner**

Dinitrogenoksid brukes til:

- anestesi, sammen med andre inhalasjonsanestetika eller intravenøse anestetika.
- til behandling av kortvarige smertetilstander av mild til moderat intensitet i tilfeller hvor en raskt innsettende og raskt avtagende bedøvende effekt er ønskelig.

Dinitrogenoksid kan brukes av pasienter i alle aldersgrupper.

### **4.2        Dosering og administrasjonsmåte**

Personell som administrerer dinitrogenoksid skal ha fått opplæring i, og ha praktisk erfaring med bruk av dette legemidlet. Dinitrogenoksid bør bare administreres der det finnes egnet utstyr for umiddelbart å sikre frie luftveier og for i nødstilfeller å starte hjerte-lungeredning hvis nødvendig.

#### Dosering

##### *Generell anestesi*

Under generell anestesi brukes dinitrogenoksid normalt i konsentrasjoner mellom 35 og 75 % i blandinger med oksygen, og hvis nødvendig, med andre anestetika.

Dinitrogenoksid som eneste anestetika er vanligvis ikke tilstrekkelig ved kirurgisk anestesi, og bør derfor kombineres med andre anestetika ved generell anestesi.

Dinitrogenoksid har additiv virkning når den kombineres med de fleste andre anestetika (se interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon, pkt. 4.5).

Dinitrogenoksid er vanlig brukt i kombinasjon med oksygen i en sammensetning av en del

oksygen og to deler dinitrogenoksid. Dette gir en blanding av ca. 33% oksygen og 66% dinitrogenoksid.

Effekten av dinitrogenoksid som eneste legemiddel er ikke avhengig av pasientens alder, men når den gis sammen med andre anestetika, har blandingen vanligvis større effekt på eldre pasienter enn på yngre. En mer uttalt effekt kan sees i eldre aldersgrupper da den relative MAC-reduserende effekt øker etter en alder på ca. 40–45 år.

#### *Analgesi, sedasjon*

Dinitrogenoksid har analgetiske og sederende egenskaper.

Når dinitrogenoksid brukes som eneste legemiddel i konsentrasjoner på 30–60 %, har dinitrogenoksid en doseavhengig analgetisk og sederende effekt.

Dinitrogenoksid i konsentrasjoner på opptil 50–60 % lindrer smerte, demper og reduserer agitasjon, men påvirker vanligvis ikke bevisstheten eller evnen til å reagere på tiltale.

Dinitrogenoksid bør brukes under hele inngrepet, eller så lenge analgetisk effekt er ønsket.

Respirasjon, sirkulasjon og beskyttelsesrefleks påvirkes vanligvis ikke ved disse konsentrasjonene. (se også overdose, punkt 4.9).

Dinitrogenoksid bør ikke administreres i høyere konsentrasjoner enn 70–75 volumprosent, for å garantere en sikker oksygenfraksjon.

Hos pasienter med nedsatt oksygenmetning, kan det være nødvendig å bruke en oksygenfraksjon som er 30 % eller større.

Dinitrogenoksid kan brukes i opptil 6 timer uten hematologisk kontroll av pasienter uten kjente risikofaktorer (se spesielle advarsler og forholdsregler for bruk, avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk populasjon*

Det er ingen forskjeller i doseanbefalinger for barn og unge.

Dinitrogenoksid kan brukes til smertelindring og som en del av generell anestesi. Effektene øker med inhalert dose og barn kan miste både bevisstheten og beskyttende reflekser ved høyere doser. Brekningsrefleksen kan dermed bli svekket ved høyere konsentrasjoner. Legen bør forsikre seg om at tilstrekkelig dose er gitt og overvåking er sikret. Kombinasjon med andre sedative og/eller smertestillende midler forsterker den sedative effekten og øker risikoen for refleksdeprivasjon.

#### Administrasjonsmåte

Forholdsregler før håndtering og administrasjon av legemidlet, se spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering (punkt 6.6).

Dinitrogenoksid skal administreres ved inhalasjon til pasienten (enten ved spontan pusting eller kontrollert ventilasjon).

Dinitrogenoksid skal administreres i kombinasjon med oksygen, ved bruk av spesialutstyr som gir en blanding av dinitrogenoksid og oksygen. Dette utstyret bør inkludere overvåking av oksygenkonsentrasjon og alarmutstyr, slik at man unngår administrasjon av hypoksisk gassblanding ( $\text{FiO}_2 < 21 \%$ ).

Under anestesi blir dinitrogenoksid administrert ved hjelp av spesialutstyr der gassen som pustes ut resirkuleres og kan pustes inn på nytt (f.eks. et sirkelsystem med gjenpusting).

Dinitrogenoksid skal bare administreres i rom med tilstrekkelig ventilasjon og/eller luftpuststyr, for å unngå høye gasskonsentrasjoner i omgivelsesluften. Luftkvaliteten skal tilfredsstille lokale forskrifter, og helsepersonell skal ikke utsettes for større konsentrasjoner av dinitrogenoksid enn de nedre hygieniske grenseverdiene som er fastsatt av nasjonale myndigheter. (se advarsler og forsiktighetsregler, punkt 4.4).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Når dinitrogenoksid inhaleres, kan gassbobler (gassemboli) og lukkede, gassfylte rom utvides på grunn av dinitrogenoksids evne til å diffundere. Som en følge av dette er dinitrogenoksid kontraindisert ved følgende tilstander:

- hos pasienter med symptomer på pneumothorax, pneumoperikard, bulløs emfysem gassemboli eller alvorlig hodetraume
- etter nylig å ha dykket (med medfølgende risiko for dekompresjonssyke),
- etter nylig utført hjerteoperasjon der det ble brukt en hjerte-lungemaskin,
- hos pasienter med nylig utført intraokulær injeksjon av gass (f.eks. SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>), der nevnte gass ikke er helt absorbert, fordi det er fare for ytterligere utvidelse av gassboblene som igjen kan forårsake blindhet.
- hos pasienter med utspilt mage på grunn av mye gass

Dinitrogenoksid er også kontraindisert:

- hos pasienter med hjertefeil eller alvorlig svikt i hjertefunksjon (f.eks. etter hjerteoperasjon), da den milde myokarddepressive effekten kan forårsake videre svekkelse av hjertefunksjonen.
- hos pasienter som viser tegn til forvirring, endret bevissthet, eller som viser tegn til økt trykk i hjernen, siden dinitrogenoksid kan forverre dette.
- hos pasienter med svekket bevissthetsgrad eller nedsatt evne til å samarbeide og følge instruksjoner når dinitrogenoksid brukes til smertelindring, på grunn av risikoen for at ytterligere sedering kan ha innvirkning på naturlige beskyttelsesreflekser.
- hos pasienter med konstantert, men ubehandlet vitamin B12-mangel eller folsyremangel, eller konstatert genetisk forstyrrelse av enzymsystem som er involvert i metabolismen til disse vitaminene.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Dinitrogenoksids virkning på det kardiovaskulære systemet er ubetydelig hos friske pasienter med god kardiovaskulær funksjon. Dinitrogenoksid har vist seg å svakt svekke kontraktiliteten til hjertemuskelen, men denne effekten kompenseres av en svak økning av den sympatiske stimuleringen av hjertet, slik at det normalt ikke er noen betydelig nettoeffekt på sirkulasjonen. På grunn av den potensielle risikoen for myokarddepresjon, bør dinitrogenoksid brukes med forsiktighet på pasienter med mild til moderat hjertedysfunksjon- og dinitrogenoksid er kontraindisert hos pasienter med uttalt hjertesvikt eller alvorlig hjertedysfunksjon.

Dinitrogenoksid skal bare brukes der det er mulighet for oksygenbehandling og i nærvær av personell som har erfaring innen livredning.

Dinitrogenoksid kan diffundere til luftfylte rom. Dinitrogenoksid kan dermed øke trykket i mellomøret og andre gassfylte områder. Administrering av dinitrogenoksid kan øke trykket i kateterballonger, f.eks. ved trakeal intubering.

Dinitrogenoksid skal ikke brukes under laseroperasjoner i luftveiene på grunn av risiko for eksplosiv brann.

Etter generell anestesi hvor det har vært brukt høye konsentrasjoner av dinitrogenoksid, foreligger det en risiko for hypoksi (diffusjonshypoksi) som er et velkjent klinisk problem, som ikke bare forårsakes av den alveolære gassblandingen, men også som en kompromittert respons på hypoksi, hyperkapni og hypoventilasjon. Etter generell anestesi anbefales det ekstra oksygentilførsel og overvåkning av oksygenmetningen med pulsoksymetri.

#### Yrkesmessig eksponering, forurensning av omgivende luft

Det er viktig å skape et arbeidsmiljø med så lave konsentrasjoner dinitrogenoksid som mulig, i henhold til lokale retningslinjer.

Det er foreløpig ikke mulig å dokumentere en klar årsakssammenheng mellom eksponering for sporbare konsentrasjoner av dinitrogenoksid og eventuelle negative helseeffekter. Risikoen for redusert fertilitet som har blitt rapportert hos medisinsk eller paramedisinsk personell etter kronisk eksponering og i rom uten god ventilasjon, kan ikke utelukkes helt.

Rom der dinitrogenoksid er hyppig brukt bør ha hensiktsmessig ventilasjon- eller sirkulasjonssystem som holder konsentrasjonen av dinitrogenoksid i luften under nasjonale fastsatte retningslinjer, gitt som arbeidsplassgrenseverdien (AN), og er vanligvis vurdert av tidsvektet gjennomsnitt (TWA). Se også sikkerhetsdata i kapittel 5.3. Dagens hygieniske grenseverdiene er under nivåer der det foreligger helsefare, selv ved kronisk eksponering. Grenseverdien for et ikke-farlig miljø med tanke på dinitrogenoksid er anslått til under 25-100 ppm som middelverdi i løpet av en åtte timers arbeidsdag. (TWA-verdi under 25-100 ppm = 0,0025 til 0,01%).

Risikoen for misbruk bør anerkjennes. Gjentatt administrering eller eksponering for dinitrogenoksid kan føre til avhengighet. Det bør utvises forsiktighet ved bruk til pasienter med kjent historie med stoffmisbruk eller hos helsepersonell som eksponeres for dinitrogenoksid i yrkessammenheng.

Dinitrogenoksid forårsaker inaktivering av vitamin B12, som er en kofaktor i metionin syntase. Som konsekvens blir folatmetabolismen forstyrret og DNA-syntesen blir svekket ved langvarig administrasjon av dinitrogenoksid. Langvarig eller hyppig bruk av dinitrogenoksid kan føre til endringer i megaloblastisk marg, myeloneuropati og subakutt kombinert degenerering av ryggmargen. Dinitrogenoksid bør ikke brukes uten nær klinisk og hematologisk overvåkning. Det bør oppsøkes spesialistråd fra en hematolog i slike tilfeller.

Hematologisk vurdering bør omfatte vurdering av megaloblastisk forandring i røde blodceller og hypersegmentering av nøytrofile celler. Neurologisk toksisitet kan oppstå uten anemi eller makrocytose og med vitamin B12-nivåer innenfor normalområde. Hos pasienter med udiagnostisert subklinisk vitamin B12-mangel har det oppstått nevrologisk toksisitet etter én enkel eksponering for dinitrogenoksid under anestesi.

Effekten på DNA-syntesen er årsaken til dinitrogenoksidets påvirkning på bloddannelse og fosterskader som har vært påvist i dyrestudier.

Dinitrogenoksid skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for vitamin B<sub>12</sub>-eller folsyremangel, dvs. pasienter med utilstrekkelig inntak eller absorpsjon av vitamin B<sub>12</sub>/folsyre, eller genetisk forstyrrelser i dette systemet, og hos immunosupprimerte pasienter. Dinitrogenoksid bør derfor ikke brukes over lenger tid, f.eks. til sedasjon innen intensiv-medisin. Muligheten for vitamin B<sub>12</sub>/folsyre-erstatning bør vurderes etter langvarig bruk som overstiger 6 timer eller gjentatt bruk. Hematologisk overvåking er anbefalt for å minimere risikoen for mulige bivirkninger.

Høyere konsentrasjoner (> 50 %) av dinitrogenoksid kan påvirke beskyttelsesrefleksen og bevissthetsgraden. Høyere konsentrasjoner enn 60–70 % forårsaker ofte tap av bevissthet og øker risikoen for svekket beskyttelsesrefleks.

Pediatrik populasjon De spesielle advarslene og forholdsreglene som gjelder for voksne er de samme som gjelder for den pediatriske populasjonen.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

##### Kombinasjon med andre legemidler

Dinitrogenoksid interagerer på en additiv måte ved inhalasjon og/eller intravenøse anestetika og/eller aktive stoffer som virker inn på sentralnervesystemet (f.eks. opiater, benzodiazepiner og andre psykomimetika).

Disse interaksjonene har en klar klinisk effekt ved at de reduserer behovet for andre legemidler som kombineres med dinitrogenoksid. Kombinasjonen gir vanligvis mindre kardiovaskulær og respiratorisk deprivasjon og forbedrer/fremskynder oppvåkningen.

Dinitrogenoksid forsterker effekten av metotreksat i folatmetabolismen.

Dinitrogenoksid gir synergieffekter på folatmetabolismen når det administreres sammen med metotreksat.

##### Andre interaksjoner

Dinitrogenoksid forårsaker inaktivering av vitamin B<sub>12</sub> (en kofaktor i metioninsyntetase), noe som medfører en hemming av folsyremetabolismen. Dermed blir DNA-syntesen svekket etter langvarig administrering av dinitrogenoksid. Disse forstyrrelsene kan føre til megaloblastiske endringer i beinmarg og mulig polyneuropati og/eller en subakutt kombinert degenerering av ryggmargen (se bivirkninger, punkt 4.8.).

Barn og ungdom

Ingen andre interaksjoner er kjent, enn de som er kjent hos voksne.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

En stor mengde data for gravide kvinner som er utsatt for en enkel dosering av dinitrogenoksid under første trimester (mer enn 1000 eksponerte tilfeller) indikerer ingen toksisk misdannelse. Heller ingen føtal eller neonatal toksisitet er spesielt forbundet med eksponering for dinitrogenoksid under graviditet. Derfor kan dinitrogenoksid brukes under graviditet dersom det er klinisk nødvendig.

I sjeldne tilfeller kan dinitrogenoksid indusere respirasjonsdepresjon hos nyfødte. Når dinitrogenoksid benyttes nær fødsel, bør nyfødte holdes under oppsyn for respirasjonsdepresjon eller andre mulige bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det er ikke observert risiko noen for uønskede effekter på fosteret for kvinner som i jobbsammenheng utsettes for kronisk innånding av dinitrogenoksid i svangerskapet, når et egnet sirkulasjons- eller ventilasjonssystem er installer. (Se avsnitt 4.4 om yrkeseksponering og forurensning av omgivelsesluft).

#### Amming

Det foreligger ingen data for utskillelse av dinitrogenoksid i morsmelk, men basert på rask eliminasjon fra sirkulasjonen via pulmonal utveksling, og dårlig oppløselighet i blod og vev, er det ikke sannsynlig at barnet får et betydelig oralt inntak gjennom morsmelken. Opphold i ammingen er ikke nødvendig etter kortvarig bruk. Dinitrogenoksid kan derfor brukes under amming, men bør ikke gis under selve ammingen.

#### Fertilitet

Ingen relevante data er tilgjengelige for mennesker. Den potensielle effekten av kliniske doser av dinitrogenoksid på fertilitet er ukjent. Se også avsnitt 5.3. Mulig risiko for påvirkning etter gjentatt eksponering på arbeidsplassen kan ikke utelukkes (se spesielle advarsler og forholdsregler for bruk, avsnitt 4.4)

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Dinitrogenoksid har innvirkning på kognitive og psykomotoriske funksjoner. Dinitrogenoksid fjernes raskt fra kroppen etter kortvarig inhalasjon som eneste stoff, og psykomotorisk påvirkning vises sjelden 20 minutter etter at inhalasjonen av legemidlet er avsluttet, mens dens innvirkning på den kognitive evnen kan vare i flere timer.

Når legemidlet brukes alene, er det ikke anbefalt å kjøre bil eller bruke avanserte maskiner i minst 30 minutter etter avsluttet behandling eller til pasienten er tilbake til opprinnelig mental status. Dette må bedømmes av behandlende helsepersonell.

### **4.8 Bivirkninger**

Listen med bivirkninger er hentet fra offentlig tilgjengelig vitenskapelig medisinsk litteratur og periodisk sikkerhetsovervåking.

#### *Tabulert sammendrag av bivirkninger*

| <b>Organklasse-system</b>              | <b>Svært vanlige (≥1/10)</b> | <b>Vanlige (≥1/100 til &lt;1/10)</b> | <b>Mindre vanlige (≥1/1 000 til &lt;1/100)</b> | <b>Sjeldne (≥1/10 000 til &lt;1/1 000)</b> | <b>Svært sjeldne (&lt;1/10 000)</b> | <b>Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)</b> |
|----------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | -                            | -                                    | -                                              | -                                          | -                                   | Leukopeni, megaloblastisk anemi                               |
| Psykiatriske                           | -                            | Euphoria,                            |                                                | -                                          | -                                   | Psykose,                                                      |

|                                                            |   |                   |                                          |   |            |                                                                                           |
|------------------------------------------------------------|---|-------------------|------------------------------------------|---|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| lidelser                                                   |   |                   |                                          |   |            | forvirring,<br>angst,<br>avhengighet                                                      |
| Nevrologiske sykdommer                                     | - | Svimmelhet, ørhet | Utmattelse                               | - | Paraparese | Hodepine, myelopati, nevropati, subakutt degenerering av ryggmargen, generaliserte anfall |
| Sykdommer i øre og labyrint                                | - | -                 | Følelse av trykk i mellomøret            | - | -          | -                                                                                         |
| Gastrointestinale sykdommer                                | - | Kvalme, oppkast   | Oppblåsthet, økt gassforekomst i tarmene | - | -          | -                                                                                         |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons stedet | - | Rusfølelse*       | -                                        | - | -          | -                                                                                         |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum     | - | -                 | -                                        | - | -          | Respirasjonsdepresjon                                                                     |

\* gjelder bare når dinitrogenoksid brukes som eneste legemiddel.

Ved mistanke om eller påvist mangel på vitamin B<sub>12</sub>, eller dersom det foreligger symptomer som antyder at metioninsyntetase er påvirket, bør det gis substitusjonsbehandling med vitamin B for å minimere risikoen for bivirkninger/symptomer relatert til hemming av metioninsyntetase slik som leukopeni, megaloblastisk anemi, myelopati og polyneuropati.

#### Barn og unge

Det er ingen andre bivirkninger hos barn og unge enn hos voksne.

#### 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Dinitrogenoksid bør alltid brukes i kombinasjon med tilstrekkelig oksygen for å garantere tilstrekkelig oksygentilførsel/oksygenmetning. Utstyr for administrering av legemidlet må ikke tillate en lavere oksygenkonsentrasjon enn 21 %.

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

Dersom det oppstår hypoksemi som følge av for høye konsentrasjoner av dinitrogenoksid, skal dinitrogenoksidkonsentrasjonen reduseres eller administreringen avbrytes. Oksygeninnholdet skal økes og reguleres slik at pasienten oppnår en adekvat oksygenmetning.

Hvis dinitrogenoksid er administrert i analgetiske konsentrasjoner der pasienten viser tegn til nedsatt bevissthetsgrad, svarer ikke på tiltale eller på andre måter viser tegn til uttalt sedering, skal administreringen avbrytes, og pasienten skal puste "frisk luft" og/eller få tilførsel av ekstra oksygen hvis nødvendig. Overvåkning med pulsoksimetri anbefales til pasienten har kommet til bevissthet og ikke lenger er hypoksisk.

Pasienten skal ikke motta ytterligere dinitrogenoksid før full bevissthet er oppnådd.

Reversibel nevrologisk toksisitet og megaloblastiske endringer i beinmargen er også observert ved svært langvarig bruk.

#### Barn og unge

Risikoen for overdose hos barn og unge er den samme som hos voksne.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

Tilgjengelige data viser at dinitrogenoksid har både direkte og indirekte virkning på overføringen av en rekke nevrotransmittorer i både hjerne og ryggmarg. Påvirkningen på endorfinsystemet i hele sentralnervesystemet er trolig en av de mer sentrale mekanismene bak dinitrogenoksidets analgetiske effekt. Resultater har også vist at dinitrogenoksid påvirker noradrenalinaktiviteten i ryggmargens bakhorn og at en del av gassens analgetiske virkning kommer av spinal inhibisjon.

Dinitrogenoksid har doseavhengig virkning på sanseopplevelser og kognitiv funksjon som begynner ved 15 volumprosent. Konsentrasjoner som overskrider 60–70 volumprosent forårsaker bevissthetstap. Dinitrogenoksid har doseavhengige analgetiske egenskaper som er klinisk merkbare ved en ende-tidal konsentrasjon på rundt 20 volumprosent.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Absorpsjon

Dinitrogenoksid administreres ved inhalasjon og dets opptak er avhengig av trykkgradienten mellom inhalert gass og blodet som passerer de ventilerte alveolærdelene.

#### Distribusjon

Distribusjonen i kroppsvevet er avhengig av blodperfusjon og dinitrogenoksidmetning av blodet. Ekvilibrering i andre vev er avhengig av løseligheten, som styres av partisjon- (distribusjon)koeffisienten for individuelle vev. Dinitrogenoksid har lav løselighet i blod så vel



som andre kammere, hvilket fører til en rask likevekt mellom inspirert og ende-tidale gasskonsentrasjoner

#### Eliminering

Dinitrogenoksid er inert og metaboliseres ikke, den utskilles gjennom alveolær ventilasjon og pustes ut. Eliminering er utelukkende avhengig av alveolær utskillelse og ventilasjon. Den nødvendige tiden for eliminering av dinitrogenoksid etter avsluttet administrering er lik tiden for metning med gassen.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ikke-kliniske data fra konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gjentatt dosetoksisitet, gentoksisitet eller kreftfremkallende potensiale viser ingen spesifikk risiko for mennesker.

Langvarig, kontinuerlig eksponering for 15–50 % dinitrogenoksid har vist å fremkalle nevropati hos flaggermus, gris og ape.

Teratogene effekter av dinitrogenoksid er observert hos rotter etter kronisk eksponering for nivåer over 500 ppm.

Drektige rotter som ble eksponert for 50–75 % dinitrogenoksid i 24 timer hver dag mellom dag 6 og 12 i løpet av drektighetstiden, viser en økt forekomst av fosterdød og misdannelser av sidebein og ryggvirvler.

Studier utført på gnagere viste uønskede effekter på reproduksjonsorganene. Kronisk eksponering for sporbare konsentrasjoner av dinitrogenoksid ( $\leq 1\%$ ) ga uønskede effekter på fertiliteten hos både hanner og hunner (liten doserelatert tendens til en lavere økning av resorpsjon og reduksjon av levendefødte). Ingen effekt har blitt beskrevet for kanin og mus. De uønskede effektene beskrevet ovenfor ble observert ved høye kontinuerlige doser som ikke er representative for kortvarig klinisk bruk av dinitrogenoksid hos mennesker.

## **6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Ingen.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Medisinsk lystgass kan blandes med luft, medisinsk oksygen og halogenert inhalasjonsanestetika.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år for sylindere  $\leq 5$  liter

5 år for pakker og sylindere  $> 5$  liter.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser med hensyn til temperatur annet enn de som gjelder for gassylindere og gass under trykk (se nedenfor).

- Ikke røyk eller bruk åpen ild i områder der medisinske gasser er lagret

- gassylindere bør oppbevares i et låst og godt ventilert område forbeholdt lagring av medisinske gasser
- oppbevares utilgjengelig for barn
- gassylindere bør lagres under tak, holdes rene og tørre, holdes fri for olje og fett, og holdes unna brennbart materiale
- må ikke utsettes for sterk varme
- hvis risiko for brann oppstår - flytt til et trygt sted
- det må tas forholdsregler for å hindre støt og fall
- gassylindre som inneholder forskjellige typer gass må oppbevares adskilt
- fulle og tomme sylindere bør oppbevares adskilt
- oppbevares og transporteres stående med ventiler lukket og med beskyttelseshette og deksel på plass, dersom dette finnes.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Skulderen på gassylindere er merket blå (dinitrogenoksid). Sylinderdelen er hvit (medisinsk gass).

Stålsylinder med stengeventil 2,5 liter, 4 liter, 5 liter, 10 liter, 20 liter, 40 liter, 50 liter.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

En pakke fylt med 0,75 kg dinitrogenoksid per liter sylindervolum gir følgende antall liter gass ved atmosfæretrykk og en temperatur på 15°C (en variant av en 10-liters sylinder fylt med 0,74 kg per liter sylindervolum):

En 2,5-liters sylinder fylt med 1,9 kg gir ca. 1000 liter gass.

En 4-liters sylinder fylt med 3,0 kg gir ca. 1600 liter gass.

En 5-liters sylinder fylt med 3,8 kg gir ca. 2000 liter gass.

En 10-liters sylinder fylt med 7,5 kg gir ca. 4100 liter gass.

En 10-liters sylinder fylt med 7,4 kg gir ca. 4000 liter gass.

En 20-liters sylinder fylt med 15 kg gir ca. 8100 liter gass.

En 40-liters sylinder fylt med 30 kg gir ca. 16.200 liter gass.

En 50-liters sylinder fylt med 37,5 kg gir ca. 20.300 liter gass.

En pakke på 12 x 27 liter fylt med 240 kg gir ca. 130.000 liter gass.

En pakke på 9 x 50 liter fylt med 337,5 kg gir ca. 183.000 liter gass.

En pakke på 12 x 40 liter fylt med 360 kg gir ca. 195.000 liter gass.

En pakke på 12 x 50 liter fylt med 450 kg gir ca. 244.000 liter gass.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Gassylindere må ikke avhendes, men returneres til leverandøren.

### Generelle forholdsregler

Medisinske gasser skal kun brukes til medisinske formål.

Røyking eller bruk av åpen flamme må ikke forekomme i områder hvor medisinske gasser administreres.

Bruk aldri fett, olje eller lignende stoffer, selv ikke om sylinderventilen sitter fast eller om regulatoren er vanskelig å koble til.  
Håndter ventiler og tilhørende enheter med rene og fettfrie hender (dvs. ingen bruk av håndkrem osv.).

Ved rengjøring av sylindere eller tilhørende utstyr må en ikke benytte brennbare produkter og spesielt ikke oljebaserte stoffer. Ved tvil, sjekk kompatibilitet.  
Før enhver bruk må en forsikre seg om at det er tilstrekkelig mengde gjenværende produkt til å fullføre planlagt administrasjon.  
Bruk kun standardutstyr beregnet for administrasjon av dinitrogenoksid.  
Ved levering fra produsent bør sylindrene ha en manipuleringssikker forsegling.

#### Forberedelse for bruk

Fjern forseglingen fra ventilen før bruk.  
Åpne cylinderen forsiktig, minst en halv omdreining.  
Bruk bare regulator som er beregnet på dinitrogenoksid. Kontroller at koblingen eller regulatoren er ren og at koblinger, inkludert pakninger, er i god stand.  
Fest aldri en trykk-/mengderegulator med verktøy dersom det er meningen at den skal festes for hånd, da dette kan skade tilslutningen.  
Sjekk at regulatoren er riktig påsatt før ventilen åpnes.

Foreta en lekkasjekontroll i samsvar med instruksene som følger med regulatoren.  
Ved lekkasje skal ventilen stenges og regulatoren skal koples fra. Merk defekte sylindere, hold dem adskilt og returner dem til leverandøren.

#### Bruk av gassylinderen

Steng cylinderen ved tilløp til brann, eller når den ikke er i bruk. Flytt cylinderen til et trygt sted dersom det foreligger brannfare.  
Påse at sylindere er sikret i egnet holder i oppreist stilling når den er i bruk, for å unngå at de faller.  
For sylindre som ikke er utstyrt med resttrykkventiler, bør cylinderventilen lukkes når en liten mengde av gassen er igjen i cylinderen (ca. 2 bar). Det er viktig til å la det være igjen et vist resttrykk i cylinderen, for å beskytte den mot kontaminering.  
Etter bruk må cylinderventilen stenges for hånd, og regulator eller kobling trykkavlastes.

#### Transport av sylindere

Under transport må sylindrene sikres for å unngå fall.  
Store gassylindere skal transporteres i en egnet flasketralle. Pass spesielt godt på at tilkoblet utstyr ikke løsner utilsiktet.

## **7            INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Linde Sverige AB  
Rättarvägen 3  
16968 Solna  
Sverige

## **8            MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

07-4799

**9            DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. januar 2006

Dato for siste fornyelse: 20. januar 2011

**10           OPPDATERINGSDATO**

24.05.2020