

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PODTLENEK AZOTU N₂O
gaz medyczny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dinitrogenii oxidum

Podtlenek azotu 100%, (gaz skroplony, pod ciśnieniem ok. 50 bar, w temperaturze 15°C).
Butla zawiera 7 kg lub 28 kg podtlenku azotu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Podtlenek azotu jest wskazany:

- do wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego, w połączeniu z innymi anestetykami (wziewnymi i dożylnymi);
- w mieszaniu z tlenem do osiągnięcia efektu przeciwbólowego wywołanego płytkim znieczuleniem bez utraty świadomości (np. zmiana opatrunków, badania diagnostyczne, autoanalgezja okołoporodowa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby stosujące medyczny podtlenek azotu powinny posiadać odpowiednią wiedzę i przeszkolenie w stosowaniu tego gazu leczniczego.

Medyczny podtlenek azotu powinien być podawany za pomocą odpowiedniego sprzętu zapewniającego przepływ gazów przez drogi oddechowe i umożliwiającego, w razie potrzeby, natychmiastową resuscytację pacjenta.

Czas podawania nie powinien przekraczać 12 godz. (patrz punkt 4.4).

Podtlenek azotu wykazuje właściwości przeciwbólowe i znieczulające zależnie od dawki. Zależnie od dawki wpływa także na funkcje poznawcze.

Podtlenek azotu stosowany jest najczęściej w mieszaniu z tlenem w proporcji objętościowej 70% podtlenku azotu i 30% tlenu dla podtrzymania znieczulenia lub w proporcji 50% podtlenku azotu i 50% tlenu do wywołania krótkotrwałej analgezji.

Podtlenek azotu, stosowany oddzielnie, zwykle nie wystarcza do wywołania odpowiedniego stanu

uśpienia i dlatego powinien być stosowany w połączeniu z odpowiednimi dawkami innych środków anestetycznych (wziewnych lub dożylnych).

Z większością środków anestetycznych podtlenek azotu wykazuje interakcje o charakterze addycyjnym (patrz punkt 4.5).

Siła działania podtlenku azotu nie zależy w sposób istotny od wieku pacjenta, ale interakcje z innymi środkami anestetycznymi przebiegają w inny sposób w różnym wieku, działając przez to relatywnie silniej u pacjentów w podeszłym wieku.

Podtlenek azotu nie powinien być stosowany w stężeniach większych niż 70% objętościowych, zapewniających bezpieczne stężenie tlenu w mieszaninie. U pacjentów z upośledzonym utlenowaniem tkanek, należy zachować bezpieczne stężenie tlenu w mieszaninie. Podtlenek azotu w stężeniach stanowiących do 50÷60% objętości powietrza wdychanego powoduje analgezję lub znieczulenie, pozostając zazwyczaj bez wpływu na stan świadomości i reakcje na polecenia słowne. W tych stężeniach, oddychanie, krążenie i odruchy obronne są zwykle zachowane w bezpiecznym zakresie.

Sposób podawania

Podtlenek azotu należy podawać drogą wziewną, z wykorzystaniem spontanicznej lub kontrolowanej wentylacji.

Podtlenek azotu powinien być podawany w mieszaninie z tlenem przy użyciu przeznaczonego do tego celu urządzenia, dostarczającego *mieszaninę podtlenku azotu i tlenu medycznego*. Urządzenie powinno posiadać system monitorujący i alarmowy, **uniemożliwiający zmniejszenie stężenia tlenu w mieszaninie poniżej 21% objętościowych**.

Podtlenek azotu można stosować tylko w pomieszczeniach z odpowiednią wentylacją, zapobiegającą nadmiernemu gromadzeniu się gazu w powietrzu, zgodnie z obowiązującymi przepisami (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Podtlenek azotu nie powinien być stosowany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na podtlenek azotu.
- u pacjentów prezentujących objawy odmy opłucnowej, zatoru powietrznego, lub po nurkowaniu (z ryzykiem wystąpienia choroby dekompresyjnej), podczas wykonywania pneumoencefalografii w przypadku gdy stosowany jest „by-pass” krążeniowo-oddechowy, prowadzony za pomocą płuco-serca, lub ciężkim urazie głowy, kiedy przestrzeń wypełniona pęcherzykami gazu lub powietrza mogą ulec powiększeniu po podaniu podtlenku azotu.
- u pacjentów po wewnątrzgałkowych iniekcjach gazu (np. SF₆, C₃F₈) z powodu ryzyka powiększania się pęcherzyka gazu, mogącego prowadzić do ślepoty.
- u pacjentów z objawami niedrożności jelit z powodu ryzyka nasilenia się stanu ich napełnienia gazami.
- u pacjentów z niewydolnością serca lub ciężkim zaburzeniem czynności mięśnia sercowego (np. po zabiegu kardiochirurgicznym), kiedy słabsze kardiodepresyjne działanie produktu leczniczego może spowodować dalsze nasilenie się zaburzenia czynności serca.
- u pacjentów z objawami przewlekłego splątania, zaburzeniami funkcji poznawczych lub z innymi objawami, które mogą być związane ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, ponieważ podtlenek azotu może je podwyższać.

- u pacjentów z zaburzeniami świadomości lub nie współpracujących, gdy podtlenek azotu stosowany jest w analgezji, z powodu ryzyka osłabienia odruchów obronnych.

Nie wolno podawać podtlenku azotu bez dodatku tlenu oraz w mieszaninie oddechowej zawierającej mniej niż 30% objętościowego tlenu. Czas podawania w mieszaninie z tlenem nie powinien przekraczać 12 godzin.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia specjalne

Medyczny podtlenek azotu powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów po iniekcjach wewnątrzgałkowych, dopiero po uzyskaniu pewności, że od iniekcji upłynął wystarczający czas, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń widzenia, a nawet trwałego uszkodzenia wzroku.

Medyczny podtlenek azotu w dużych stężeniach (>50%) może prowadzić do utraty odruchu krtaniowego i zaburzenia świadomości. W stężeniach powyżej 60 ÷ 70% często powoduje utratę świadomości, co powoduje wzrost ryzyka zaburzenia odruchu krtaniowego.

Podtlenek azotu nie powinien być stosowany w trakcie zabiegów chirurgicznych wykonywanych na drogach oddechowych, z wykorzystaniem technik laserowych, z powodu relatywnie wysokiego ryzyka wybuchu.

Po znieczuleniu ogólnym przeprowadzonym z wykorzystaniem dużego stężenia podtlenku azotu, ryzyko hipoksemii (hipoksemii uogólnionej) zależy nie tylko od składu gazu pęcherzykowego, ale również osłabionej reakcji na hipoksję, hiperkapnię i zmniejszoną wentylację stanowi dobrze udokumentowany problem kliniczny. W takiej sytuacji zaleca się uzupełniające nasycanie tlenem z monitorowaniem utlenowania krwi za pomocą pulsoksymetrii, prowadzone do momentu, kiedy pacjent wykaże objawy powrotu do stanu normalnego.

Podtlenek azotu może wywoływać wzrost ciśnienia w uchu środkowym.

Pojawiły się doniesienia, że przedłużająca się ekspozycja na śladowe stężenia podtlenku azotu powoduje zagrożenie dla zdrowia. Obecnie nie jest możliwe określenie związku przyczynowo-skutkowego między długotrwałą ekspozycją na małe stężenia podtlenku azotu i ogólnym stanem zdrowia. Nie jest jednak możliwe całkowite odrzucenie hipotezy, że długotrwała ekspozycja na podtlenek azotu w mniejszych stężeniach może przyczyniać się do rozwoju chorób nowotworowych lub innych chorób przewlekłych, zmniejszenia płodności, poronienia samoistnego lub wad wrodzonych. Nie można dziś ustalić absolutnie bezpiecznej granicy długotrwałej ekspozycji na podtlenek azotu, gwarantującej całkowitą eliminację wystąpienia zagrożeń dla zdrowia.

Należy dążyć do utrzymania najmniejszego możliwego stężenia produktu leczniczego w środowisku pracy, zgodnie z obowiązującymi przepisami.

Sale operacyjne z klimatyzacją i urządzeniami anestezjologicznymi, połączonymi z systemami odciągu i usuwania resztek gazu z układu oddechowego, stanowią oczywiste, ogólnie stosowane metody służące osiągnięciu optymalnego, wolnego od zanieczyszczeń środowiska pracy.

Wielokrotne podawanie lub narażenie na działanie podtlenku azotu może prowadzić do uzależnienia. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem substancji oraz u personelu medycznego zawodowo narażonego na działanie podtlenku azotu.

Podtlenek azotu powoduje inaktywację witaminy B12, która jest kofaktorem syntetazy metioninowej. Wskutek długotrwałego podawania podtlenku azotu następuje zakłócenie metabolizmu folianów i zaburzenie syntezy DNA. Długotrwałe lub częste stosowanie podtlenku azotu może wywołać

megaloblastyczne zmiany w szpiku kostnym, mieloneuropatię i podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego. Podtlenek azotu należy podawać pod uważnym nadzorem klinicznym, z kontrolą parametrów hematologicznych. W takich przypadkach należy zasięgnąć porady specjalisty hematologa.

Ocena hematologiczna powinna obejmować ocenę zmian megaloblastycznych w krwinkach czerwonych oraz hipersegmentacji neutrofilii. Toksyczne działanie na układ nerwowy może wystąpić bez niedokrwistości lub makrocytozy i przy zgodnym z normą stężeniu witaminy B₁₂. U pacjentów z nierozpoznanym subklinicznym niedoborem witaminy B₁₂, toksyczne działanie na układ nerwowy występowało po jednorazowym narażeniu na podtlenek azotu podczas znieczulenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Połączenie ze środkami anestetycznymi oraz przeciwbólowymi:

Podtlenek azotu wykazuje interakcje z innymi wziewnymi anestetykami w sposób addytywny. Produkt leczniczy wykazuje także interakcje ze środkami stosowanymi dożylnie.

Interakcje te w praktyce klinicznej, wpływają na zmniejszenie dawek innych środków łączonych z podtlenkiem azotu, powodując mniejszą depresję układu sercowo-naczyniowego i oddechowego.

Inne interakcje:

Stosowanie podtlenku azotu powoduje inaktywację witaminy B₁₂ (kofaktora syntezy metioniny), co powoduje zmianę metabolizmu kwasu foliowego. Dlatego, po przedłużonym podawaniu produktu leczniczego zaburzeniu ulega synteza DNA. Zaburzenia te prowadzą do zmian megaloblastycznych w szpiku kostnym i potencjalnie do mielopatii i podostrej złożonej degeneracji rdzenia kręgowego (patrz także punkt 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Podtlenku azotu nie wolno stosować w okresie ciąży (zwłaszcza w I i II trymestrze) jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Podtlenek azotu przenika przez łożysko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, w jakim stopniu podtlenek azotu przenika do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podtlenek azotu ma wpływ na funkcje poznawcze i psychomotoryczne. Podtlenek azotu ulega bardzo szybkiej eliminacji po zaprzestaniu jego podawania. Niemniej jednak, zasady bezpieczeństwa wymagają, aby kierowanie pojazdami, urządzeniami znajdującymi się w ruchu i wykonywanie innych czynności wymagających aktywności psychomotorycznej odbywały się po upływie odpowiedniego czasu od ekspozycji.

4.8 Działania niepożądane

Medyczny podtlenek azotu może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, takich, jak:

- senność,
- zawroty głowy,
- nudności lub wymioty.

Medyczny podtlenek azotu może powodować wystąpienie nudności i wymiotów pooperacyjnych.

Medyczny podtlenek azotu może łatwo przenikać do wypełnionych gazem jam ciała, gdzie może zwiększać ich objętość lub ciśnienie (ucho środkowe, zatoki przynosowe, wzdęte pętle jelitowe, odma opłucnowa). Po wewnątrzgałkowych iniekcjach gazu (np. SF₆, C₃F₈), efekt ten może spowodować uszkodzenie wzroku, wskutek wzrostu ciśnienia w gałce ocznej i zaburzenia ukrwienia siatkówki.

Medyczny podtlenek azotu może prowadzić do niedokrwistości megaloblastycznej, leukopenii, trombocytopenii oraz objawów mielopatii, opisanych w literaturze po przedłużonym podawaniu podtlenku azotu (patrz punkt 4.5).

U wszystkich pacjentów prezentujących objawy niedoboru witaminy B₁₂ po stosowaniu podtlenku azotu, należy rozważyć możliwość zastosowania alternatywnych środków anestetycznych.

Uzależnienie, mieloneuropatia, neuropatia, podostre zwyrodnienie rdzenia kręgowego, uogólnione napady padaczkowe - częstość nieznana

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nadmierne wdychanie podtlenku azotu prowadzi do hipoksemii i utraty przytomności.

W przypadku przedawkowania, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego, zastosować wentylację czystym tlenem i monitorować za pomocą pulsoksymetrii nasycenie krwi tlenem tak długo, aż pacjent zacznie spełniać wszystkie kryteria odpowiedniego utlenowania organizmu i powrotu do pełnego zdrowia. Podczas wentylacji czystym tlenem, podtlenek azotu jest bardzo szybko usuwany z organizmu.

Brak jest antidotum w razie przedawkowania podtlenku azotu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: N01 AX13 Inne leki do znieczulenia ogólnego

Istnieją dane wskazujące, że podtlenek azotu wywiera bezpośredni i pośredni wpływ na liczne systemy neuroprzekątnictwa w mózgu i rdzeniu kręgowym. Interakcja z systemami endogennych receptorów opioidowych w ośrodkowym układzie nerwowym może być jednym z wielu ośrodkowych mechanizmów działania. Co więcej, istnieje poparcie dla teorii, że podtlenek azotu powoduje uwalnianie norepinefryny na poziomie rogu tylnego rdzenia kręgowego, wywierając przez hamowanie rdzeniowe niektóre z działań anty-anksjoceptywnych. Chociaż działanie podtlenku azotu nie jest w pełni wyjaśnione, pojawiają się coraz pewniejsze dowody świadczące o jego interakcji z licznymi

szlakami neuroprzekąźnictwa.

Podtlenek azotu wywiera wyraźne działanie na percepcję i funkcje poznawcze zależnie od dawki, które występuje od stężenia na poziomie 15% objętościowych w mieszaninie. Stężenia powyżej 60÷70% objętościowych powodują zanik reakcji na polecenia słowne. Produkt leczniczy wykazuje zależne od dawki właściwości przeciwbólowe, widoczne przy stężeniach końcowydechowych wynoszących około 20% objętościowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podtlenek azotu jest podawany drogą wziewną i jego wychwyt zależy od gradientu ciśnienia między wdychanym powietrzem a krwią przepływającą przez wentylowane pęcherzyki płucne.

Dystrybucja w tkankach ciała zależy od rozpuszczalności wynikającej ze współczynników rozpuszczalności (podziału) w różnych tkankach. Mała rozpuszczalność produktu leczniczego we krwi i innych kompartmentach prowadzi do szybkiego wyrównania stężenia wdychanego i końcowydechowego. Podtlenek azotu jest środkiem szybko nasycającym. Osiąga stan równowagi w organizmie pacjenta znacznie szybciej niż inne anestetyki wziewne. Podtlenek azotu nie jest metabolizowany, ale stopniowo wydalany w pęcherzykach płucnych a następnie wydychany. Eliminacja produktu leczniczego zależy wyłącznie od wydalenia pęcherzykowego i wentylacji. Czas eliminacji podtlenku azotu po przerwaniu jego podawania jest podobny do szybkości nasycania. Z powodu małej rozpuszczalności we krwi a także innych tkankach, zarówno „nasycenie”, jak i „wypłukanie” przebiegają szybko, relatywnie szybciej niż w przypadku innych anestetyków wziewnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wykazały potencjalną możliwość wystąpienia, po długotrwałym stosowaniu podtlenku azotu, przypadków obumarcia płodu, zaburzenia wzrostu i zaburzenia rozwoju kości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Medyczny podtlenek azotu może być podawany w połączeniu z tlenem medycznym lub chlorowcowanymi środkami wziewnymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywanie butli z gazami medycznymi:

Butle powinny być przechowywane w dobrze wentylowanym miejscu, przeznaczonym do przechowywania gazów medycznych.

Butle należy przechowywać pod dachem, zabezpieczone przed działaniem niekorzystnych czynników atmosferycznych, w miejscu suchym i czystym, z dala od materiałów łatwopalnych i nie należy wystawiać ich na działanie skrajnych temperatur.

Butle należy zabezpieczyć przez uderzeniami lub upadkiem.

Butle zawierające różne rodzaje gazów lub gazy o różnej jakości powinny być przechowywane oddzielnie. Należy również oddzielnie przechowywać butle puste i pełne.

Transport butli:

Większe butle należy transportować na odpowiednim wózku, przeznaczonym do tego celu.

Szczególną uwagę należy zwracać na to, aby osprzęt podłączony do butli nie odłączył się.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania (wraz z materiałem, z jakiego są wykonane):

Butle stalowe o pojemności wodnej: 10 l i 40 l zawierające odpowiednio: 7 kg i 28 kg medycznego podtlenku azotu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zalecenia ogólne

Nigdy nie stosować olejów lub smarów – nawet wtedy, gdy zawór butli zacina się lub podłączenie reduktora sprawia trudności. Zawory i osprzęt do nich podłączony obsługiwać rękami czystymi i nie natłuszczonymi (np. kremami do rąk). Stosować tylko standardowy osprzęt, przeznaczony do podtlenku azotu podawanego wziewnie.

Przed pobraniem do użytkowania butli zawierającej medyczny podtlenek azotu, sprawdzić czy plomba (folia termokurczliwa) zabezpieczająca zawór jest nienaruszona.

Przygotowanie do użycia

Przed użyciem butla powinna być umieszczona w temperaturze 20°C przynajmniej na 6 godz.

Przed podłączeniem osprzętu usunąć plombę zabezpieczającą zawór.

Stosować wyłącznie reduktory przeznaczone do medycznego podtlenku azotu. Sprawdzić, czy króćce zaworu i reduktora są czyste oraz czy są w dobrym stanie.

Nigdy nie stosować narzędzi do mocowania reduktorów ciśnienia lub regulatorów przepływu, zaprojektowanych do mocowania ręcznego, ponieważ może to doprowadzić do uszkodzenia połączenia.

Zawór butli otwierać powoli – otworzyć go, na co najmniej pół obrotu.

Zgodnie z instrukcją dołączoną do reduktora, sprawdzić czy występuje jakikolwiek wyciek gazu. Nie próbować zapobiegać wyciekowi z zaworu lub osprzętu w inny sposób niż poprzez wymianę uszczelnień, stosując wyłącznie oryginalne części.

W przypadku trwania wycieku, zamknąć zawór butli i odłączyć reduktor. Oznakować uszkodzoną butlę, odstawić i zwrócić do dostawcy.

Stosowanie gazu z butli

Palenie i stosowanie ognia otwartego są bezwzględnie zabronione w obszarach stosowania medycznego podtlenku azotu.

Gazy lecznicze mogą być stosowane wyłącznie do celów leczniczych.

Podczas użytkowania, butla powinna być zamocowana w odpowiednim uchwycie.

Po zakończeniu użytkowania butli, należy zamknąć jej zawór, z użyciem normalnej siły rąk. Wypuścić gaz pozostający w reduktorze lub wężu łączącym z instalacją.

Jeśli ciśnienie w butli obniży się istotnie (do około 3÷5 barów), należy uznać ją za opróżnioną, zamknąć zawór i odłączyć osprzęt. W butli należy pozostawić ciśnienie resztkowe, aby zapobiec jej zanieczyszczeniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Linde Gaz Polska Sp. z o. o.
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17
31-864 Kraków

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8122

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 grudnia 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 marca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.05.2019