

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS, 100% v/v, gaz medyczny skroplony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Podtlenek azotu (*Dinitrogenii oxidum*) 100% v/v

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny skroplony.

Podtlenek azotu jest bezbarwnym gazem bez smaku i o słodkawej woni.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Podtlenek azotu AIR PRODUCTS w równomolowej mieszaninie z tlenem (50% v/v podtlenu azotu i 50% v/v tlenu) jest podawany jako środek przeciwbólowy o słabych właściwościach znieczulających przy krótkotrwałych, bolesnych zabiegach w ramach pomocy medycznej w nagłych przypadkach np. urazach, oparzeniach, zabiegach dentystycznych, porodzie i chirurgii otolaryngologicznej.
- Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jest stosowany jako składnik znieczulenia ogólnego złożonego w połączeniu z wziewnymi środkami znieczulającymi, dożylnymi środkami znieczulającymi (tiopental, propofol), opioidami i (lub) środkami zwiotczającymi mięśnie. Jest podawany z domieszką przynajmniej 21% v/v tlenu medycznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS, w równomolowej mieszaninie z tlenem, można stosować jako środek przeciwbólowy podawany pacjentowi przez najwyżej 1 godzinę. Nie podawać pacjentowi w ciągu kolejnych 15 dni.

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS należy stosować jako anestetyk podstawowy w celu uzyskania działania znieczulającego. Podtlenek azotu AIR PRODUCTS stosowany samodzielnie w maksymalnym dozwolonym stężeniu 79% v/v nie indukuje znieczulenia. Podtlenek azotu AIR PRODUCTS w połączeniu z innym anestetykiem wziewnym przyspiesza wchłanianie obu środków poprzez efekt „stężeniowy i oddziaływań z drugim gazem”. Czas indukcji wynosi 2 do 5 minut. Podczas indukcji maksymalne stężenie produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS wynosi 79% v/v. Po indukcji wymagane stężenie produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS wynosi 50–70% v/v w mieszaninie z tlenem medycznym.

Jeśli stosowany jest drugi anestetyk wziewny, jego dawkowanie zależy od ilości podawanego podtlenu azotu (w % obj.). Dawkowanie drugiego anestetyku wziewnego można obliczyć ze wzoru: Dawkowanie = MAC (100% – % podtlenu azotu).

Informacje na temat dawki podtrzymującej produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS i dodatkowych anestetyków wziewnych można znaleźć w materiałach informacyjnych danego produktu. W przypadku stosowania z anestetykiem dożylnym zmniejszoną dawkę środka dożylnego należy obliczyć na podstawie teoretycznego minimalnego stężenia pęcherzykowego (MAC) produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS (ok. 105% v/v). Stężenie wdychanego produktu

lecniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS nie może być większe niż 70% v/v i należy dodatkowo je ograniczać zgodnie z parametrami klinicznymi pacjenta. Ciągła ekspozycja (> 24 godzin) na Podtlenek azotu AIR PRODUCTS zwiększa ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego. W przypadku przedawkowania należy zwiększyć stężenie tlenu (patrz punkt 4.9).

Sposób podawania

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS można podawać wyłącznie drogą wziewną po zmieszaniu z tlenem (przynajmniej 21%) i z zastosowaniem specjalnego sprzętu, w tym szczególnie przylegającej maski.

Środek może być podawany wyłącznie przez wykwalifikowany personel w dobrze wentylowanym pomieszczeniu i z zastosowaniem na przykład podwójnej maski twarzowej z odprowadzeniem gazu. Przy zabiegach dentystycznych zaleca się stosowanie podwójnej maski na nos. W karetkach pogotowia sprzęt do podawania gazu można podłączyć do odciągu gazu lub można stosować podwójną maskę lub maskę na podbródek. Należy przestrzegać aktualnych wytycznych i przepisów bezpieczeństwa i higieny pracy dotyczących produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS zwłaszcza wśród ciężarnych kobiet należących do personelu.

Przy stosowaniu produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS poza salą operacyjną zwiększa się ryzyko utraty przytomności i śpiączki. W takiej sytuacji podanie produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jako środka przeciwbólowego jest dozwolone wyłącznie w mieszaninie równomolowej z 50% v/v tlenu medycznego. Należy zastosować sprzęt, który uniemożliwia podanie mieszanek zawierających więcej niż 50% produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS.

4.3 Przeciwwskazania

- Wskazanie do oddychania czystym tlenem.
- Zaburzenia przytomności, które utrudniają współpracę z pacjentem.
- Zaburzenia związane z gromadzeniem gazu (odma opłucnowa, rozedma pęcherzowa, choroba kesonowa, choroba dekompresyjna, wolne powietrze w jamie brzusznej).
- Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe.
- Ostra niedrożność jelit.
- Obrażenia twarzy w okolicy, w której ma być umieszczona maska.
- Po wstrzyknięciu gazu (SF_6 , C_3F_8) do gałki ocznej, gdyż istnieje ryzyko dalszego rozprężania się gazu, które może prowadzić do utraty wzroku.
- Niedobór witaminy B_{12} we wczesnych etapach ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z powodu dużego stężenia produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS stosowanego do indukcji, przed użyciem systemu podawania gazu należy usunąć z niego azot; należy również hiperwentylować pacjenta tlenem.

Należy zapewnić przynajmniej 21% stężenie tlenu we wdychanej mieszaninie gazowej (FiO_2) podczas całej fazy indukcji. Stosowanym w praktyce dolnym pułapem jest 30%. W razie konieczności można zwiększyć stężenie tlenu do 100%. Prężność tlenu musi pozostawać powyżej 8,0 kPa lub 60 mmHg, z wysyceniem hemoglobiny tlenem (> 90%). Konieczne jest regularne monitorowanie pacjenta poprzez pomiar prężności tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) lub pulsoksymetrię (wysycenie tlenem krwi tętniczej (SpO_2)) i ocenę stanu klinicznego. Należy dążyć do uzyskania możliwie najmniejszego skutecznego stężenia tlenu we wdychanym powietrzu dla danego pacjenta.

W razie nieoczekiwanego wystąpienia sinicy podczas znieczulenia z zastosowaniem sprzętu do podawania tlenu i produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS należy przede wszystkim przestać podawać Podtlenek azotu AIR PRODUCTS

Jeśli sinica nie ustąpi szybko, należy wentylować pacjenta mechanicznie z zastosowaniem rezerwuaru z powietrzem. W razie powtórzenia takiej sytuacji należy zakończyć stosowanie znieczulenia i przeprowadzić analizę gazów dostarczanych z zaworów wylotowych.

Po zakończeniu podawania produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS w mieszaninie z tlenem może wystąpić hipoksja spowodowana przemieszczeniem produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS z tkanek ciała do płuc. Po zakończeniu podawania produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS można czasowo wentylować płuca pacjenta 100% tlenem medycznym.

Należy kontynuować monitorowanie prężności tlenu i wysycenia tlenem przez 15 minut od zakończenia podawania produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS.

Powtarzające się podawanie lub ekspozycja na podtlenek azotu może prowadzić do uzależnienia. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów nadużywających substancję w przeszłości oraz pracowników służby zdrowia narażonych zawodowo na ekspozycję na podtlenek azotu.

Sytuacje, w których można podawać Podtlenek azotu AIR PRODUCTS z zachowaniem szczególnej ostrożności:

- Podanie produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS może zwiększyć ciśnienie w mankiecie rurki tracheostomijnej i jakimkolwiek innym balonie napełnianym gazem, stosowanym w wykonywanym zabiegu (balony do okluzji naczyń krwionośnych). Urządzenia medyczne napełniane powietrzem mogą przestać działać prawidłowo (np. zostać rozerwane) w wyniku narażenia na związki azotu stosowane do znieczulenia ogólnego.
- Dekompensacja niewydolności serca.
- Hipowolemia we wstrząsie lub niewydolności serca (ciężkie niedociśnienie).
- Nieleczony niedobór witaminy B12, niedokrwistość Addisona-Biermera, choroba Leśniowskiego-Crohna, wegetarianizm. W związku z oddziaływaniem między podtlenkiem azotu i witaminą B12, która jest koenzymem przy syntezie metioniny może rozwinąć się niedokrwistość megaloblastyczna, która może być leczona przez podawanie kwasu foliowego. Skutkiem długotrwałego podawania podtlenku azotu są zaburzenia metabolizmu kwasu foliowego i pogorszona synteza DNA. Mogą również pojawić się choroby układu nerwowego wynikające z zaburzeń metylacji podstawowych białek osłonki mielinowej. Częste lub długotrwałe podawanie podtlenku azotu może powodować niedokrwistość megaloblastyczną, mieloneuropatię i podostre połączone zwyrodnienie rdzenia kręgowego. Podtlenek azotu nie powinien być stosowany bez ścisłego nadzoru klinicznego i monitorowania hematologicznego. W takich przypadkach należy zasięgnąć porady specjalisty hematologa. Ocena hematologiczna powinna obejmować ocenę zmian megaloblastycznych w krwinkach czerwonych i hipersegmentację neutrofilów. Toksyczność neurologiczna może wystąpić bez niedokrwistości lub makrocytozy oraz przy prawidłowym poziomie witaminy B12. U pacjentów z niezdiagnozowanym niedoborem witaminy B12 po jednorazowym narażeniu na podtlenek azotu podczas znieczulenia wystąpiła toksyczność neurologiczna.
- Podczas leczenia bleomycyną, gdyż podwyższone stężenie tlenu podczas sedacji inhalacyjnej zwiększa ryzyko toksyczności wobec płuc.
- Anemia sierpowata
- W trakcie porodu, gdy nie jest zalecane podawanie produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS w połączeniu z opioidami, gdyż obniża poziom przytomności.
- Po zastrzyku do gałki ocznej należy odczekać odpowiednią ilość czasu, żeby uniknąć ryzyka zaburzeń wzroku.
- Jednoczesne zastosowanie benzodiazepin w celu zmniejszenia lęku podczas zabiegów dentystrycznych, ponieważ może wystąpić utrata przytomności.

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jest bezbarwnym gazem o słodkawej woni; nie jest toksyczny ani palny, ale podtrzymuje spalanie. Jest cięższy od powietrza i gromadzi się w nisko położonych miejscach.

Przy stosowaniu produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS dostaje się on stopniowo do otaczającego powietrza podczas wydychania przez pacjenta. Należy stosować maski twarzowe z podwójnym odprowadzeniem gazu i odpowiednią wentylację pomieszczeń (20 razy na godzinę) dla

zapewnienia średniego stężenia poniżej wartości maksymalnego dopuszczalnego stężenia (MAC = 50 ppm lub 152 mg/m³). Istnieją doniesienia o przypadkach zmniejszonej płodności i wadach wrodzonych u dzieci personelu medycznego i paramedycznego wskutek ekspozycji na Podtlenek azotu AIR PRODUCTS w słabo wentylowanych pomieszczeniach. Uważa się, że jest to spowodowane ekspozycją kobiet ciężarnych na duże stężenia w drugim i trzecim miesiącu po ostatniej miesiączce. Jeśli nie da się zapobiec takiej ekspozycji w tym okresie, zatrudnione kobiety ciężarne nie mogą pracować w otoczeniu, w którym może dość do narażenia. Ponadto należy przestrzegać aktualnych przepisów dotyczących stosowania produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS.

Ogólnie należy unikać przedłużonego, bezpośredniego wdychania powietrza wydychanego przez pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak znanych badań nad farmakokinetycznymi interakcjami lekowymi.

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS oddziałuje bezpośrednio na receptory opioidowe (podtypy OP2 i OP3), receptory GABA (podtyp A) i receptory glutaminianowe (podtyp NMDA).

Może to prowadzić do interakcji ze stosowanymi jednocześnie lekami.

Wszystkie anestetyki (wziewne) oddziałują na receptory GABA i glutaminianowe, i wykazują addytywne działanie sedatywne produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS zmniejsza minimalne stężenie pęcherzykowe anestetyków wziewnych. Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jest stosowany z innymi anestetykami wziewnymi do zmniejszenia wymaganej dawki towarzyszącego środka oraz skrócenia czasu indukcji znieczulenia.

Opioidy wykazują addytywne działanie przeciwbólowe i sedatywne w stosunku do produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS.

Benzodiazepiny i barbiturany oddziałują odpowiednio na receptory benzodiazepinowe i allosteryczne miejsca wiązania na kompleksach receptorów GABA, i intensyfikują działanie produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS.

Przy stosowaniu produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS w połączeniu z środkami uspokajającymi może dojść do niedostatecznego wysycenia hemoglobiny tlenem.

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS wzmacnia działanie rozluźniające mięśnie niedepolaryzujących środków zwiotczających (w tym cisatrakurium, pankuronium, galaminy, tubokuraryny i wekuronium). Mechanizm działania antyproliferacyjnego produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS polega na dezaktywacji witaminy B₁₂. Działanie to zanika po odstawieniu produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS i jednoczesnym podawaniu witaminy B₁₂. Dezaktywacja witaminy B₁₂ przez Podtlenek azotu AIR PRODUCTS wzmagają toksyczność nitroprusydku sodu i metotreksatu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące krótkotrwałego stosowania podtlenku azotu u kobiet ciężarnych nie potwierdzają zwiększonego ryzyka wad wrodzonych. Podtlenek azotu AIR PRODUCTS może w rzadkich przypadkach powodować depresję oddechową u noworodka. Badania eksperymentalne na zwierzętach potwierdzają działanie toksyczne na układ rozrodczy (patrz punkt 5.3).

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS można podawać kobietom ciężarnym tylko w razie ścisłej konieczności. Należy unikać częstego lub przedłużającego się stosowania. Jeśli był on stosowany w okresie okołoporodowym, należy zbadać noworodka pod kątem depresji oddechowej.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przedostawania się produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS do mleka kobiecego. Po krótkotrwałym podawaniu produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS nie jest jednak konieczne przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS znacząco zmniejsza zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Zaleca się odczekać 24 godziny od całkowitego znieczulenia Podtlenkiem azotu AIR PRODUCTS w połączeniu z innym anestetykiem lub środkiem przeciwbólowym.

Po zakończeniu krótkotrwałego podawania produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS dla uśmierzania bólu u pacjenta ambulatoryjnego, który musi potem prowadzić pojazd lub obsługiwać maszynę, należy obserwować go do ustąpienia wszelkich działań niepożądanych i odzyskania stanu pełnej świadomości przed podaniem Podtlenku azotu AIR PRODUCTS.

4.8 Działania niepożądane

Znane działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów. Trudno jest przedstawić te działania według częstości występowania, ponieważ nie przeprowadzono dotyczących tego usystematyzowanych badań. Jeśli w oparciu o piśmiennictwo możliwe było oszacowanie częstości występowania danego działania, zaznaczono to poniżej w podsumowaniu.

Opis częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($> 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Każdą grupę częstości występowania działania niepożądanego uporządkowano w kolejności od najcięższego do najłżejszego działania.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstotliwość Nieznana |
|--|---------------|--------|----------------|--------|--|------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | Niedokrwistość megaloblastyczna Granulocytopenia (Zakłada się, że po podawaniu dłuższym niż przez 24 godziny, jednorazowa ekspozycja przez okres krótszy niż 6 godzin nie stwarza zagrożenia lub jest ono bardzo małe u osób bez wcześniejszych zaburzeń hematologicznych) | |
| Zaburzenia serca | | | | | Arytmia Niewydolność serca | |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | | | | | Liczne wady wrodzone (U personelu medycznego i paramedycznego przy powtarzającej się ekspozycji) | |

CPL Podtlenek azotu AIR PRODUCTS

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstotliwość Nieznana |
|---|---|---|----------------|--------|---|------------------------|
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Zaburzenia ucha środkowego (Tymczasowe zwiększenie ciśnienia i (lub) objętości zamkniętych jam ciała). | | | | |
| Zaburzenia oka | | Nadciśnienie śródgałkowe (Tymczasowe zwiększenie ciśnienia i (lub) objętości). Ból oka Niedrożność tęcznicy siatkówki Utrata wzroku | | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności Wymioty Wzdęcie brzucha (Tymczasowe zwiększenie ciśnienia i (lub) objętości jelit i przestrzeni w jamie brzusznej). | | | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | Zaburzenia chodu | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | Martwica wątroby | |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | | | Zespół hiperperfuzji mózgowej Powikłania związane ze sprzętem medycznym (zwiększenie ciśnienia w balonach napełnianych gazem) | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | | | Niedobór witaminy B ₁₂ Hiperhomocysteinaemia (oba zaburzenia mogą pojawić się po pojedynczej ekspozycji nie dłuższej niż 6 godzin) | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstotliwość Nieznana |
|--|---|--------|---|---------------------------|--|---|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | Oslabienie mięśni | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | Paraplegia Parapareza* | Padaczka Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe Neuropatia obwodowa* Encefalopatia Zaburzenia czuciowe Nieprawidłowe odruchy Ból głowy Obniżony poziom przytomności | Mielopatia* Podostra złożona degeneracja rdzenia kręgowego Polineuropatia Uogólnione napady padaczkowe |
| | | | | | *Bardzo rzadko po jednorazowej ekspozycji nieprzekraczającej 6 godzin u osób bez niedoboru witaminy B ₁₂ | |
| Zaburzenia psychiczne | | | Halucynacje (działanie psychodysleptyczne może pojawić się w przypadku braku innych anestetyków. Takie połączenie jest zwykle stosowane, jako że podtlenek azotu tylko wspomaga działanie znieczulające). | | Zaburzenia psychotyczne Stan splątania Niepokój Nastroj euforyczny | Uzależnienie |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | | | Bezpłodność (U personelu medycznego i paramedycznego o przy powtarzającej się ekspozycji) | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Hipoksja (Przez kilka minut po zakończeniu podawania podtlenku azotu) | | | | Odma opłucnowa | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | | Niedociśnienie Wstrząs | |

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktu Leczniczego w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 email: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie Podtlenku azotu AIR PRODUCTS może prowadzić do ostrego niedotlenienia, niezwiązanego z interakcją produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS z receptorami lub dezaktywacją witaminy B₁₂ przez Podtlenek azotu AIR PRODUCTS. Niedotlenienie, w zależności od nasilenia i czasu trwania, może prowadzić do hipoksji i sinicy.

W razie przedawkowania należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS i wentylować pacjenta czynnie lub biernie powietrzem lub tlenem aż do osiągnięcia prawidłowego wysycenia tlenem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki do ogólnego znieczulenia, kod ATC = N 01 AX 13

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jest względnie słabym anestetykiem o dobrych właściwościach przeciwbólowych. Mechanizm działania przeciwbólowego produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS polega na interakcji z receptorami opioidowymi; działanie znieczulające wynika z oddziaływania z receptorami GABA i glutaminianowymi.

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS nie wykazuje działania zwiotczającego mięśnie. Podtlenek azotu AIR PRODUCTS w stężeniu 50% ma działanie przeciwbólowe; działanie znieczulające występuje przy stężeniu 105% (MAC). Znieczulenie można uzyskać tylko w połączeniu produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS z innym anestetykiem podawanym wziewnie lub dożylnie.

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS w stężeniu 50–70% w połączeniu z innymi anestetykami wziewnymi zmniejsza o około połowę minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC) konieczne do działania znieczulającego.

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS nie wywiera bezpośredniego wpływu na czynność płuc i wymianę gazową. Podtlenek azotu AIR PRODUCTS pośrednio wpływa na wymianę gazową, ponieważ posiada lepszą rozpuszczalność we krwi niż azot. Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jest więc wchłaniany przez płuca szybciej niż azot, przez co wzrasta stężenie (ciśnienie parcjalne) innych wdychanych jednocześnie gazów, tlenu i potencjalnie innego anestetyku wziewnego. Podczas wstępnej fazy (5 minut) podawania produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS wchłanianie innych gazów zwiększa się do osiągnięcia stanu równowagi pomiędzy ilością wdychanego i wydychanego Podtlenku azotu AIR PRODUCTS. Podczas wstępnej fazy podawania produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS stężenie dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu zwiększa się.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Wdychany Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jest wchłaniany podczas wymiany gazowej pomiędzy pęcherzykami i otaczającymi je naczyniami włosowatymi, która jest zależna od ciśnienia.

Rozpuszczony we krwi Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jest transportowany do wszystkich tkanek ciała. Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jest szybko wchłaniany podczas wdychania. Stężenie pęcherzykowe osiąga wartość stężenia wdychanego w ciągu 5 minut. Działanie rozpoczyna się po 2–5 minutach. Współczynnik rozdziału krew/gaz jest mały i wynosi 0,47.

Dystrybucja:

Stężenie w dobrze ukrwionych tkankach, zwłaszcza w mózgu, osiąga wartość stężenia wdychanego w ciągu 5 minut. Podtlenek azotu AIR PRODUCTS rozpuszcza się we krwi 35 razy lepiej niż azot. W rezultacie jego dyfuzja do środka zamkniętych jam ciała zawierających powietrze przebiega znacznie szybciej, niż dyfuzja azotu na zewnątrz. Jeśli jama ciała posiada sztywne ściany, ciśnienie wzrasta. Jeśli ściany są elastyczne, wzrasta objętość. Z tego powodu podawanie jest przeciwwskazane w odmie płucnowej, zatorze powietrznym i w przypadku obecności wolnego powietrza w jamie brzusznej.

Metabolizm:

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS nie jest metabolizowany. Jediną przemianą jaka ma miejsce jest reakcja z witaminą B₁₂.

Eliminacja:

Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jest szybko wydalany przez drogi oddechowe oraz w niewielkim stopniu przez jelita i skórę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po ciągłej ekspozycji gryzoni na wysokie stężenia podtlenku azotu obserwowano zmniejszenie płodności, zwiększenie śmiertelności płodów, zwiększenie ryzyka poronienia, zahamowanie wzrostu płodów, wady kośćca i situs inversus. Krótkotrwała ekspozycja na podtlenek azotu może spowodować przemijające uszkodzenie neuronów w tylnym zakręcie obręczy i korze retrosplenialnej. Dalsza ekspozycja może prowadzić do obumierania komórek nerwowych. Można zapobiegać takiemu oddziaływaniu neurotoksycznemu, w tym obumieraniu komórek, stosując anestetyki GABA-ergiczne.

Czas blokowania receptorów glutaminianowych (podtypu NMDA) wydaje się być tutaj kluczowym czynnikiem. Nie ma pewności, czy takie działanie może występować u ludzi oraz jeśli tak, to w jakim stopniu. Nie było dotąd takich doniesień, mimo że podtlenek azotu jest stosowany od ponad 150 lat.

Nie można właściwie ocenić w jakim stopniu takie oddziaływanie jest ograniczane lub eliminowane przez te anestetyki, gdyż podtlenek azotu jest podawany w dużych dawkach tylko przy znieczuleniu i raczej nie dłużej niż przez 6 godzin, co więcej jest zawsze podawany w skojarzeniu z innym anestetykiem.

Podtlenek azotu dezaktywuje witaminę B₁₂, koenzym syntazy metioninowej, enzymu katalizującego tworzenie tetrahydrofolianu i metioniny, potrzebnych do syntezy DNA i procesów metylacji w organizmie.

Dane z badań pozaklinicznych nie wskazują na występowanie genotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

CPL Podtlenek azotu AIR PRODUCTS

- Butle z gazem należy przechowywać w temperaturze od -25°C do $+65^{\circ}\text{C}$.
- Butle z gazem należy przechowywać w dobrze wentylowanych pomieszczeniach przeznaczonych wyłącznie do przechowywania gazów medycznych. Nie wolno przechowywać w tym samym pomieszczeniu z materiałami palnymi.
- Nie dopuszczać do kontaktu z tłuszczami, olejami i węglowodorami.
- Butle z gazem należy przechowywać w pozycji pionowej. Butle z zaokrąglonym dnem należy przechowywać w pozycji pionowej w skrzyni kratowej.
- Należy chronić butle z gazem przed upadkiem lub wstrząsami, na przykład przypinając je lub umieszczając w skrzyni kratowej.
- Należy przechowywać oddzielnie butle z gazem zawierające inny typ lub skład gazu.
- Nie przechowywać butli z gazem w pobliżu źródeł ciepła.
- Butle z gazem należy zakryć podczas przechowywania i chronić je przed oddziaływaniami atmosferycznymi.
- Zawory butli z gazem są wyposażone w membranę bezpieczeństwa, która zapobiega pęknięciu butli przy wysokim ciśnieniu wewnętrznym. Membrana bezpieczeństwa może ulec uszkodzeniu pod wpływem zbyt wysokiej temperatury, spowoduje to ulotnienie się zawartości butli. W takim wypadku nie wchodzić do pomieszczenia, w którym przechowywana jest butla i odpowiednio je wentylować do momentu usunięcia zagrożenia przez specjalistę.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Skroplony Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jest pakowany w butle pod własnym ciśnieniem. Butle są wykonane ze stali lub aluminium. Czasza butli ma kolor niebieski. Butle mają zawory zamykające wykonane z mosiądzu, stali lub aluminium.

W butlach zawierających x litrów produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS znajduje się y kilogramów tego gazu (przeliczenie na masę) w temperaturze 15°C .

| Butle z gazem – Podtlenek azotu AIR PRODUCTS | | | | | | | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|---------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Zawartość (x) w litrach | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 7 | 10 | 13 | 15 |
| Ilość kilogramów podtlenku azotu (y) | 0,375 | 0,75 | 1,50 | 2,25 | 3,00 | 3,75 | 5,25 | 7,50 | 9,75 | 11,25 |
| Zawartość (x) w litrach | 20 | 25 | 30 | 40 | 50 | 450 (9x50) | 600 (12x50) | 800 (16x50) | 900 (18x50) | |
| Ilość kilogramów podtlenku azotu (y) | 15,00 | 18,75 | 22,50 | 30,00 | 37,50 | 337,50 | 450,00 | 600,00 | 675,00 | |

| Butle z gazem – Podtlenek azotu AIR PRODUCTS (patrz uwaga (1)) | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Zawartość (x) w litrach | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 7 | 10 | 13 | 15 |
| Materiał wykonania butli z gazem i typ zaworu | s,a oraz p,h | s,a oraz p,h | s,a oraz p,h | s,a oraz p,h | s,a oraz p,h | s,a oraz p,h | s,a oraz p,h | s,a oraz p,h | s,a oraz p,h | s,a oraz p,h |
| Zawartość (x) w litrach | 20 | 25 | 30 | 40 | 50 | 450 (9x50) | 600 (12x50) | 800 (16x50) | 900 (18x50) | |
| Materiał wykonania butli z gazem i typ zaworu | s,a oraz p,h | s,a oraz p,h | s oraz p,h | s oraz p,h | s oraz p,h | s oraz h | s oraz h | s oraz h | s oraz h | s oraz h |

Uwaga (1):

s: butla stalowa

a: butla aluminiowa lub aluminiowa z warstwą z tworzywa sztucznego

p: zawór typu „pin index”

h: zawór z pokrętkiem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Postępować według instrukcji dostawcy, pamiętając w szczególności, że:

- Można podawać Podtlenek azotu AIR PRODUCTS tylko w przypadku odpowiedniego kontrolowania ciśnienia i szybkości przepływu gazu z butli do pacjenta.
- Przed otwarciem zaworu butli należy ustawić ją w pozycji pionowej i utrzymywać w tej pozycji przez cały czas podawania gazu.
- Należy podawać Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jednocześnie z tlenem poprzez zabezpieczony mieszacz gazu; ciśnienie produktu leczniczego Podtlenek azotu AIR PRODUCTS w przewodach powinno zawsze być niższe niż ciśnienie tlenu.
- Przy stosowaniu mieszacza zmiennego zaleca się monitorowanie stężenia gazu analizatorem tlenu.
- Jeśli butla z gazem jest w widoczny sposób uszkodzona lub podejrzewa się uszkodzenie lub narażenie jej na skrajne temperatury - nie stosować jej.
- Unikać kontaktu z olejami, tłuszczami i innymi węglowodorami.
- Stosować wyłącznie butle przeznaczone do danego gazu wraz z odpowiednim osprzętem.
- Podczas otwierania i zamykania zaworu butli nie należy używać szczypiec lub innych narzędzi; zapobiegnie to uszkodzeniom.
- Nie należy modyfikować opakowania.
- Nie przykładać ciśnienia do podawanego gazu.
- Pomieszczenia, w których stosuje się gaz, w tym centralnego przechowywania, sieć dystrybucji, rury, punkty wylotowe i przyłącza muszą być zgodne z obowiązującymi przepisami.
- Podtlenek azotu AIR PRODUCTS jest nietoksycznym, intensyfikującym spalanie gazem, cięższym od powietrza. Może tworzyć wybuchowe mieszaniny z palnymi gazami znieczulającymi lub parami, również przy braku tlenu.
- Podtlenek azotu AIR PRODUCTS może powodować nagły zapłon żarzących się lub tłących materiałów. W związku z tym zabrania się palenia lub stosowania otwartego ognia w pobliżu butli z gazem.
- W przypadku wycieku należy niezwłocznie zamknąć zawór gazu, jeśli da się to wykonać bezpiecznie. Jeśli nie da się zamknąć zaworu butli, należy pozostawić butlę do opróżnienia w bezpiecznym miejscu na zewnątrz.
- Należy zakręcać zawory pustych butli.
- Po użyciu należy zwrócić butlę do dostawcy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Air Products Sp. z o. o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 48
02-146 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20170

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

24.05.2012/02.04.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

22 września 2019