

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Medicinálny oxid dusný SOL 100 %

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Oxid dusný (N₂O), 100% v/v

3. LIEKOVÁ FORMA

Skvapalnený medicínálny plyn
Bezfarebný plyn na inhaláciu so sladkou vôňou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Medicínálny oxid dusný SOL v ekvimolárnej koncentrácii s kyslíkom (50 % v/v oxidu dusného a 50 % v/v kyslíka) je indikovaný na liečbu krátkodobých bolestivých stavov miernej až strednej intenzity, keď sa vyžaduje rýchly nástup a ukončenie analgetického účinku u dospelých a detí starších ako 1 mesiac.
- Medicínálny oxid dusný SOL sa používa ako základné anestetikum v kombinácii s inhalačnými anestetikami alebo intravenóznymi anestetikami u dospelých a detí starších ako 1 mesiac. Medicínálny kyslík sa pridáva v koncentrácii minimálne 21 % v/v.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Analgézia

Podávanie Medicínálneho oxidu dusného SOL v ekvimolárnej zmesi s kyslíkom sa má začať krátko predtým, ako sa požaduje analgetický účinok. Analgetický účinok sa prejaví po 4 - 5 vdychoch a dosahuje maximum do 2 - 3 minút. Podávanie Medicínálneho oxidu dusného SOL má pokračovať v priebehu celého bolestivého zákroku alebo tak dlho, ako sa vyžaduje analgetický účinok. Po ukončení podávania/inhalácie účinky rýchlo miznú v priebehu niekoľkých minút.

Podľa individuálnej reakcie pacienta na zmiernenie bolesti môže byť potrebné podanie ďalších analgetík.

Oxid dusný ako analgetikum v ekvimolárnej zmesi s kyslíkom sa nesmie kontinuálne podávať počas viac ako 1 hodiny a nesmie sa používať viac ako 15 po sebe nasledujúcich dní.

Anestézia

Oxid dusný sa používa ako základné anestetikum na navodenie anestézie. Anestéziu nie je možné navodiť samotným oxidom dusným v maximálne povolenej koncentrácii 79 % v/v. V kombinácii s inými inhalačnými anestetikami oxid dusný zvyšuje vychytávanie oboch inhalačných anestetík spôsobom, ktorý je známy ako „účinok koncentrácie a druhého plynu“. Čas navodenia anestézie je 2 - 5 minút.

Počas úvodnej fázy anestézie môže byť koncentrácia oxidu dusného maximálne 79 % v/v. Po úvodnej fáze sa požadovaný objem oxidu dusného ako základného anestetika, doplnený o medicínalný kyslík, pohybuje v rozmedzí od 50 až 70 % v/v. Potrebný objem druhého inhalačného anestetika sa zníži približne o 1 % jeho minimálnej alveolárnej koncentrácie (MAC) na každé 1 % objemu inhalovaného oxidu dusného. Informácie týkajúce sa udržiavacej dávky oxidu dusného a ďalších inhalačných anestetík si pozrite v súhrne charakteristických vlastností príslušného lieku.

V prípade kombinácie s intravenóznymi anestetikami sa vopred vypočíta a podá znížená dávka intravenózneho anestetika na základe teoretickej minimálnej alveolárnej koncentrácie oxidu dusného (približne 105 % v/v). Inhalovaná koncentrácia oxidu dusného nesmie prekročiť 70 % v/v a má sa upraviť smerom nadol v závislosti od klinických parametrov.

Pri nepretržitej expozícii oxidu dusnému (> 24 hodín) sa zvyšuje riziko útlmu funkcie kostnej drene. V prípade predávkovania je potrebné zvýšiť koncentráciu kyslíka (pozri časť 4.9).

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

Oxid dusný sa podáva len po zmiešaní s najmenej 21 % kyslíka pomocou vhodného vybavenia a dobre priliehajúcej masky.

Oxid dusný má podávať len náležite vyškolený zdravotnícky personál v súlade s miestnymi smernicami. Oxid dusný sa má podávať len tam, kde je k dispozícii dostatočné vybavenie na zabezpečenie okamžitého spriechodnenia dýchacích ciest a začatia núdzovej kardiopulmonálnej resuscitácie v prípade potreby.

Oxid dusný smie podávať náležite vyškolený zdravotnícky personál v dobre vetraných priestoroch s použitím napr. odsávania prebytočného plynu a dvojitej masky. Použitie dvojitej nosovej masky sa odporúča pri stomatologických zákrokoch. V ambulanciách je možné pripojiť zariadenie určené na podávanie na systém odsávajúci prebytočný plyn alebo je možné použiť dvojitú masku a tvárovú masku. Pri podávaní oxidu dusného sa musia dodržiavať aktuálne pracovné usmernenia a predpisy a to najmä, ak sú na pracovisku tehotné ženy.

V prípade použitia oxidu dusného ako analgetika mimo operačnej sály existuje zvýšené riziko straty vedomia a kómy. V takýchto situáciách je podanie oxidu dusného ako analgetika dovolené, len ak je použitá ekvimolárna zmes s 50 % kyslíkom. Použitie vybavenie musí zabrániť podaniu zmesi s väčším množstvom oxidu dusného ako 50 %.

Pediatrická populácia

Údaje týkajúce sa použitia oxidu dusného u novorodencov sú nedostatočné a nepodporujú jeho použitie u novorodencov (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- Pacienti, u ktorých je indikovaná ventilácia so 100 % medicínalným kyslíkom.
- Po kardiopulmonálnom bypasse s mimotelovým obehom alebo po koronárnom bypasse bez mimotelového obehu.
- Na analgetické použitie u pacientov so zníženou úrovňou vedomia alebo so zhoršenou schopnosťou spolupracovať a dodržiavať pokyny kvôli riziku, že ďalšia sedácia vyvolaná oxidom dusným môže ovplyvniť prirodzené obranné reflexy.
- Poruchy spojené s telesnými dutinami obsahujúcimi vzduch (pneumotorax, bulózný emfyzém, kesonová choroba alebo dekompresná choroba, voľný vzduch v brušnej dutine).
- Vnútrolebečná hypertenzia.
- Akútne intestinálna obštrukcia.
- Trauma v tvárovej časti v mieste aplikácie tvárovej masky.

- Po podaní intraokulárnej injekcie plynu (SF_6 , C_3F_8) z dôvodu rizika ďalšej expanzie plynu, ktorá potenciálne môže viesť k vyvolaniu slepoty.
- V prípade pacientov s diagnostikovaným, ale neliečeným nedostatkom vitamínu B_{12} alebo kyseliny listovej (vrátane skorého štádia gravidity) alebo diagnostikovanej genetickej poruchy enzýmového systému, ktorý sa podieľa na metabolizme týchto vitamínov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Z dôvodu vysokých hladín oxidu dusného normálne používaných na úvod musí byť dusík pred podaním odstránený zo zariadenia na podávanie. Zároveň musí byť pacient hyperventilovaný kyslíkom.

Frakcia kyslíka v inhalovanej zmesi plynu (FiO_2) musí byť udržiavaná na minimálnej hodnote 21 % počas úvodnej fázy. V praxi sa často ako dolná hranica používa koncentrácia 30 %. Vdychovaná frakcia kyslíka môže byť v prípade potreby zvýšená na 100 %. Tlak kyslíka musí zostať nad hodnotou 8,0 kPa alebo 60 mmHg so saturáciou hemoglobínu kyslíkom > 90 %. Pravidelné monitorovanie meraním arteriálneho tlaku kyslíka (PaO_2) alebo pulzovou oxymetriou (arteriálna saturácia kyslíkom (SpO_2)) a klinickým hodnotením je nevyhnutné. Cieľom je dosiahnutie čo najnižšej možnej účinnej koncentrácie kyslíka inhalovaného vzduchu pre jednotlivého pacienta.

V nepredvídaných prípadoch cyanózy počas anestézie pri zariadení na podávanie kyslíka a oxidu dusného je na prvom mieste nutné zastaviť prívod oxidu dusného.

Ak cyanóza rýchlo nezmizne, musí byť pacient mechanicky ventilovaný pomocou vaku naplneného vzduchom. V prípade opakovania cyanózy musí byť anestézia v ošetrovni zastavená a musí sa vykonať analýza plynov dodávaných rozvodnými ventilmi.

Po ukončení podávania zmesi oxidu dusného/kyslíka sa môže prejaviť hypoxia spôsobená uvoľnením oxidu dusného z tela do pľúc. Po ukončení podávania oxidu dusného odporúčame dočasnú ventiláciu pľúc 100 % medicínalnym kyslíkom.

Monitorovanie tlaku kyslíka a saturácie kyslíkom musí pokračovať ďalších 15 minút po skončení podávania oxidu dusného.

Opakované podávanie alebo vystavenie oxidu dusnému môže viesť k závislosti. V prípade pacientov so známym zneužívaním látky v anamnéze alebo u zdravotníckych pracovníkov, ktorí sú vystavení oxidu dusnému v práci, je potrebné postupovať opatrne.

Nepretržité podávanie počas viac ako 6 hodín musí byť aplikované opatrne vzhľadom na možné riziko klinických prejavov (napr. megaloblastické zmeny v kostnej dreni, myeloneuropatia a subakútna kombinovaná degenerácia miechy) z dôvodu inhibičných účinkov na metionín-syntázu.

Oxid dusný spôsobuje inaktiváciu vitamínu B_{12} , ktorý je kofaktorom metionín syntázy. Metabolizmus folátov je preto po dlhodobom podávaní oxidu dusného narušený, ako aj syntéza DNA. Dlhodobé alebo časté používanie oxidu dusného môže viesť k megaloblastovým zmenám v kostnej dreni, myeloneuropatii a subakútnej kombinovanej degenerácii miechy. Oxid dusný sa nemá podávať bez dôkladného klinického dohľadu a hematologického monitorovania. V takýchto prípadoch je potrebné odporúčanie špecialistu-hematológa.

Hematologické hodnotenie má zahŕňať posúdenie z hľadiska megaloblastovej zmeny v červených krvinkách a hypersegmentácie neutrofilov. Môže sa vyskytnúť neurologická toxicita bez anémie alebo makrocytózy, pričom hladina vitamínu B_{12} je na normálnej úrovni. U pacientov s nediagnostikovaným subklinickým nedostatkom vitamínu B_{12} sa vyskytla neurologická toxicita po jednorazovom vystavení oxidu dusnému počas anestézie.

U podvyživených pacientov a pacientov v zlom zdravotnom stave sa odporúča sledovanie megaloblastickej anémie a hypersegmentácie neutrofilov.

Pri podávaní s metotrexátom (MTX) vykazuje oxid dusný synergické účinky na metabolizmus folátu, čo môže zhoršiť toleranciu MTX. U pacientov užívajúcich MTX je možné zvážiť alternatívne možnosti liečby oxidom dusným.

Kvôli obsahu oxidu dusného môže Medicinálny oxid dusný SOL zvýšiť tlak v strednom uchu a v iných dutinách naplnených vzduchom. (Pozri tiež časť 4.3).

V nasledujúcich situáciách sa musí podávanie oxidu dusného vykonávať s veľkou opatnosťou:

- Podávanie oxidu dusného môže zvýšiť tlak v balóniku zavedenom do trachey.
- U pacientov so srdcovým zlyhaním alebo dysfunkciou srdca (napr. po operácii srdca), aby sa predišlo riziku ďalšieho zhoršenia funkcie srdca.
- Hypovolemickí pacienti v dôsledku šoku alebo srdcového zlyhania (ťažká hypotenzia).
- Pacienti s pernicioznou anémiou, Crohnovou chorobou alebo vegetariáni.
- Pacienti liečení bleomycínom, pretože zvýšená koncentrácia kyslíka počas vykonávania inhalačnej sedácie zahŕňa zvýšené riziko pľúcnej toxicity.
- Kosáčiková anémia.
- Pri pôrode, kedy sa neodporúča súbežné podávanie oxidu dusného a opiátov, pretože to môže spôsobiť stratu vedomia.
- Po intraokulárnej injekcii musí uplynúť dostatok času na to, aby sa zabránilo riziku vzniku porúch videnia.
- Súbežné podávanie benzodiazepínov proti úzkosti v súvislosti so stomatologickými zákrokmi, pretože by to mohlo spôsobiť stratu vedomia.
- Najmä počas anestézie sevofluránom môže dôjsť u pacientov so zníženou autoregulačnou rezervou a počas neurochirurgických zákrokov k zvýšeniu prietoku krvi mozgom a k zníženiu krvného tlaku, ventilácie a srdcovej frekvencie.

Oxid dusný je bezfarebný plyn so sladkastým zápachom, nie je toxický ani horľavý, ale ide o plyn podporujúci horenie, je ťažší ako vzduch a hromadí sa na nižšie položených miestach.

Pri použití oxidu dusného dochádza pri vydychovaní pacienta k jeho postupnému prenikaniu do okolitého vzduchu. Použitie dvojito utesnených tvárových masiek a dostatočne vysoká úroveň ventilácie (20-krát za hodinu) majú zaistiť, že priemerná koncentrácia zostane pod nastavenou hodnotou MAC (maximálna prípustná koncentrácia, 50 ppm alebo 152 mg/m³). Boli zaznamenané prípady zníženej plodnosti a vrodených chýb u zdravotníckeho a pomocného personálu pri opakovanej expozícii oxidu dusnému v zle vetraných priestoroch. Za tento účinok zodpovedá najmä vysoká expozícia u tehotných žien v druhom a treťom mesiaci po poslednej menštruácii. Ak nie je možné zabrániť vysokým expozíciám v tomto období, nesmú títo zamestnanci vykonávať akékoľvek činnosti na miestach, kde tieto vysoké expozície môžu vzniknúť. Je dôležité, aby sa obsah oxidu dusného v okolitom ovzduší udržiaval na čo najnižšej úrovni a dostatočne pod hraničnou hodnotou stanovenou národnými predpismi.

Vo všeobecnosti sa zdravotníckym pracovníkom odporúča vyhýbať sa priamej inhalácii vzduchu, ktorý je vydychovaný pacientmi.

Pediatrická populácia

Použitie u novorodencov (nedonosených alebo donosených) sa neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nie sú známe žiadne hlásenia farmakokinetických interakcií s inými liekmi. Oxid dusný účinkuje priamo na opiátové receptory (podtypy OP₂ a OP₃), GABA receptory (podtyp A) a glutamátové receptory (podtyp NMDA).

Interakcie so súbežnými liekmi možno vysvetliť týmito interakciami.

Všetky (inhalačné) anestetiká účinkujú na GABA a glutamátové receptory a majú aditívny účinok na sedatívny účinok oxidu dusného.

Oxid dusný znižuje minimálnu alveolárnu koncentráciu inhalačných anestetík.

Oxid dusný sa používa na zníženie požadovanej dávky iných anestetík, ale aj na skrátenie úvodného času pri použití inhalačných anestetík.

Opiáty majú aditívny účinok na analgetický a sedatívny účinok oxidu dusného.

Benzodiazepíny účinkujú na benzodiazepínový receptor a barbituráty na alosterické väzobné miesto na komplexe GABA receptora a zvyšujú účinok oxidu dusného.

Ak sa oxid dusný kombinuje so sedatívami, môže sa objaviť nenasýtený hemoglobín.

Oxid dusný zvyšuje myorelaxačný účinok nedepolarizujúcich myorelaxancií blokujúcich neuromuskulárne zakončenia (vrátane cisatrakuria, pankurónia, galamínu, tubokurarínu, vekurónia).

Oxid dusný môže ovplyvniť účinok vitamínu B₁₂. Preto sa má podávanie Medicinálneho oxidu dusného SOL časovo obmedziť (pozri časť 4.4).

Tento účinok vymizne po ukončení podávania oxidu dusného a súbežného podávania vitamínu B₁₂.

Inaktivácia vitamínu B₁₂ oxidom dusným spôsobuje zvýšenie toxicity nitroprusidu sodného a metotrexátu (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 exponovaných gravidít v prvom trimestri) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu po jednorazovom podaní oxidu dusného. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Medicinálny oxid dusný SOL 100 % sa môže používať počas gravidity, ak si to klinický stav vyžaduje. Ak sa oxid dusný použije krátko pred pôrodom, musí sa novorodenec vyšetriť kvôli možným vedľajším účinkom (pozri časti 4.4 a 4.8).

Laktácia

Nie je známe, či sa oxid dusný vylučuje do materského mlieka. Krátkodobé podávanie medicínálneho oxidu dusného však nevyžaduje prerušenie dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje o účinkoch oxidu dusného na plodnosť. Štúdie na zvieratách naznačujú, že plodnosť mužov a žien môže byť ovplyvnená, ak sú vystavené nízkym (≤ 1 %) koncentráciám (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Oxid dusný ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas 24 hodín po celkovej anestézii oxidom dusným v kombinácii s inými anestetikami alebo analgetikami sa neodporúča viesť vozidlá.

Po ukončení krátkodobého podávania oxidu dusného na analgéziu je potrebné ambulantne ošetrovaných pacientov, ktorí musia viesť vozidlo alebo používať stroje, sledovať, až kým akékoľvek nežiaduce účinky nezminú a pacient nie je opäť pri plnom vedomí ako pred podaním oxidu dusného.

4.8 Nežiaduce účinky

Známe nežiaduce účinky sú zoradené do skupín podľa rôznych orgánových systémov. Zoradenie do skupín podľa frekvencie výskytu nie je možné vykonať, pretože doteraz neboli vykonané

štruktúrované štúdie v tejto súvislosti. Približný racionálny odhad frekvencie výskytu vykonaný podľa dostupnej literatúry je uvedený v nasledujúcej tabuľke.

Frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé (ojedinelé prípady) ($< 1/10\,000$); neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Závažné hematologické poruchy (megaloblastická anémia, granulocytopenia) boli pozorované po podávaní dlhšie ako 24 hodín. Predpokladá sa, že jednorazové vystavenie počas menej ako 6 hodín nepredstavuje žiadne riziko.

Psychické poruchy:

Psychózy, prejavy zmätenosti, úzkosť a euforické stavy, bolesť hlavy. Môže sa vyskytnúť závislosť (s neznámou frekvenciou).

Poruchy nervového systému:

Zníženie krvného obehu v mozgu a zníženie lokálnej spotreby glukózy mozgom.

Ak sa nepodáva druhé anestetikum môžu sa objaviť psychodysleptické účinky.

Takáto kombinácia sa bežne používa, pretože samotný oxid dusný sa používa len na navodenie anestézie.

Neurologické účinky: epilepsia, generalizované záchvaty (s neznámou frekvenciou), sedácia, závrat, zvýšený vnútroľbečný tlak, spastická paraparéza. Neurologické účinky ako neuropatia, mravčenie po celom tele, myeloneuropatia a subakútna degenerácia miechy (s neznámou frekvenciou) boli hlásené pri expozícii mimoriadne vysokej koncentrácii a pri častej expozícii.

U pacientov s nediagnostikovaným subklinickým deficitom vitamínu B₁₂ sa však vyskytla neurologická toxicita po jednorazovom vystavení oxidu dusnému použitého na anestéziu.

Poruchy termoregulácie: malígna hypotermia a hypertermia.

Poruchy oka:

Spomalenie rýchlosti očných pohybov.

Prechodné zvýšenie tlaku a/alebo objemu v oku po injekcii s liekmi vytvárajúcimi plyn.

Poruchy ucha a labyrintu:

Poškodenie stredného ucha a roztrhnutie ušného bubienka.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Oxid dusný môže spôsobiť arytmiu, srdcové zlyhanie, pľúcnu hypertenziu a systémovú hypotenziu.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Apnoea, pneumomediastinum, podkožný emfyzém a príznaky porovnateľné s reverzibilnou bronchiolitídou.

Difúzna hypoxia trvajúca niekoľko minút po ukončení podávania oxidu dusného.

Neexistuje žiadny dôkaz, že oxid dusný vyvoláva hypoxémiu alebo zvýšenú tvorbu hlienu.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Nevoľnosť a vracanie (veľmi časté).

Prechodné zvýšenie tlaku a/alebo objemu v črevách a brušnej dutine.

Poruchy pečene a žľových ciest:

Žltacka a zvýšená koncentrácia pečeňových enzýmov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Dôsledky predávkovania oxidom dusným vedú k akútnemu nedostatku kyslíka a nie sú spojené s účinkami týkajúcimi sa interakcie receptora s oxidom dusným alebo inaktívácie vitamínu B₁₂ oxidom dusným. Nedostatok kyslíka môže v závislosti od závažnosti a trvaní vyvolať hypoxiu alebo cyanózu. V prípade predávkovania je vhodné priamo zastaviť podávanie oxidu dusného a pacienta aktívne alebo pasívne ventilovať vzduchom alebo kyslíkom, pokiaľ sa nedosiahne normálny stav kyslíka. Reverzibilná neurologická toxicita a megaloplastická zmena kostnej drene sa pozorovali aj po mimoriadne dlhotrvajúcej inhalácii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné celkové anestetiká, ATC kód: N 01 AX 13

Oxid dusný je pomerne slabé anestetikum s dobrými analgetickými vlastnosťami. Analgetický účinok oxidu dusného sa zakladá na účinku na opiátové receptory; anestetický účinok oxidu dusného je vyvolané interakciou s GABA receptormi a glutamátovými receptormi. Oxid dusný nemá myorelaxačný účinok. Pri koncentrácii 50 % je účinok oxidu dusného analgetický; anestetický účinok sa objavuje pri koncentrácii 105 % (MAC). Anestetický účinok sa objavuje len vtedy, ak sa oxid dusný použije v kombinácii s ďalším inhalačným anestetikom alebo intravenózne podávaným anestetikom. V kombinácii s iným inhalačným anestetikom potom 50 – 70 % koncentrácia oxidu dusného zníži strednú minimálnu alveolárnu koncentráciu nutnú na dosiahnutie anestézie o približne 50 %.

Oxid dusný nemá žiadny priamy účinok na funkciu pľúc a výmenu plynov. Oxid dusný má však nepriamy účinok na výmenu plynov, pretože oxid dusný sa lepšie rozpúšťa v krvi ako dusík. Oxid dusný sa tak vstrebe v pľúcach rýchlejšie ako dusík, v dôsledku čoho sa koncentrácia (parciálne tlaky) ostatných plynov, kyslíka a inhalačných anestetík zároveň zvýši. V priebehu úvodnej fázy (5 minút) podávania oxidu dusného dôjde ku zvyšovaniu absorpcie ostatných plynov, pokiaľ nenastane rovnováha medzi objemom inhalovaného a vydychovaného oxidu dusného. Počas úvodnej fázy podávania oxidu dusného bude koncentrácia oxidu uhličitého vo vydychovanom vzduchu vyššia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Inhalovaný oxid dusný je absorbovaný tlakovo závislou výmenou plynov medzi alveolárnym plynom a kapilárnou krvou, ktorá prechádza cez alveoly. Oxid dusný je transportovaný v rozpustenej forme systémovou cirkuláciou do všetkých tkanív tela. Oxid dusný sa rýchlo absorbuje po vdýchnutí. Alveolárna koncentrácia sa približuje inhalovanej koncentrácii do 5 minút. Začiatok účinku sa objavuje po 2-5 minútach. Rozdeľovací koeficient medzi krvou a plynom je nízky pri 0,47.

Distribúcia

Koncentrácia v tkanivách dobre zásobených krvou, najmä mozgu, sa približuje inhalovanej koncentrácii do 5 minút. Oxid dusný sa v krvi rozpúšťa 35-násobne lepšie ako dusík. Výsledkom je, že difunduje rýchlejšie do uzatvorenej dutiny obsahujúcej vzduch, ako dusík difunduje von. Ak má dutina pevné steny, tlak sa zvyšuje. Ak steny nie sú pevné, zväčšuje sa objem. Z toho vyplývajú kontraindikácie, ako je pneumotorax, vzduchová embólia a voľný vzduch v brušnej dutine.

Biotransformácia

Oxid dusný nie je metabolizovaný. Jedinou transformáciou, ku ktorej dochádza, je reakcia s vitamínom B₁₂.

Eliminácia

Oxid dusný je rýchlo vylučovaný v nezmenenej podobe cez pľúca a v malom množstve cez črevá a kožu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické údaje ukazujú, že chronická expozícia stopovým koncentráciám oxidu dusného ($\leq 1\%$) nespôsobuje embryotoxické ani teratogénne účinky u potkanov, avšak tieto údaje naznačujú, že oxid dusný môže indukovať malé zmeny v plodnosti samcov a samic potkanov (s dávkou súvisiaca nízka tendencia k miernemu zvýšeniu resorpcie a zníženiu počtu živonarodených potomkov).

U hlodavcov bolo po kontinuálnej expozícii vysokým hladinám oxidu dusného zaznamenané zníženie plodnosti, zvýšenie mortality plodov, zvýšené riziko potratu, znížený rast plodu, kostrové abnormality a *situs viscerum inversus*.

Krátkodobá expozícia oxidu dusnému môže spôsobiť poškodenie neurónov zadnej cingulárnej/retrospleniálnej kôry, ktoré je reverzibilné. Ďalšia expozícia môže viesť k bunecnej smrti neurónu. Týmto neurotoxickým účinkom, vrátane bunecnej smrti, je možné zabrániť anestetikami s GABA-mimetickým účinkom. Trvanie blokády glutamátového receptora (subtyp NMDA) sa javí ako zásadný faktor v tomto procese. Nie je zrejmé, či je možné tieto účinky očakávať aj u človeka a ak áno, tak do akého rozsahu a aj keď sa oxid dusný používa už viac ako 150 rokov, neboli doteraz publikované žiadne účinky.

Oxid dusný deaktivuje vitamín B₁₂, koenzým methioninsyntázy, čo je enzým zodpovedný za vznik tetrahydrofolátu a metionínu, ktoré sú nutné na syntézu DNA a metylačné procesy v tele.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

- Fľaše na stlačený plyn skladujte medzi -20 °C až +65 °C.
- Fľaše na stlačený plyn skladujte v dobre vetranej miestnosti, ktorá je výhradne určená na uchovávanie medicínálnych plynov. Tento skladovací priestor nesmie obsahovať žiadne horľavé materiály.
- Akýkoľvek kontakt s tukmi, olejmi a inými uhl'ovodíkmi je zakázaný.

- Fľaše na stlačený plyn uchovávajúte vo zvislej polohe, s výnimkou fliaš s vypuklou základňou, ktoré majú byť uložené v polohe ležmo alebo v prepravnom obale.
- Fľaše na stlačený plyn chráňte pred pádmi alebo nárazmi pomocou nasledujúcich opatrení: zaistenie fliaš v správnej polohe alebo uloženie do prepravného obalu.
- Fľaše na stlačený plyn, ktoré obsahujú iný typ plynu alebo obsahujú iné zloženie, musia byť uchovávané oddelene.
- Plné a prázdne fľaše na stlačený plyn uchovávajúte oddelene.
- Fľaše na stlačený plyn neuchovávajúte v blízkosti zdrojov tepla.
- Fľaše na stlačený plyn uchovávajúte zakryté a chránené pred poveternostnými vplyvmi.
- Ventily fliaš na stlačený plyn pre oxid dusný sú vybavené prietržným kotúčom, ktorý zabráňuje prasknutiu fľaše, ak tlak vo vnútri fľaše je príliš vysoký. Prietržný kotúč môže zlyhať v prípade, ak je teplota príliš vysoká. Tým sa uvoľní celý obsah fľaše.
V takomto prípade nevstupujte do skladovacieho priestoru a dobre ho vetrajte, pokiaľ vstup nepovolí odborník.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Medicinálny oxid dusný SOL sa dodáva vo fľašiach na stlačený plyn v kvapalnom skupenstve pod tlakom vlastných pár.

Hlavice fliaš sú vyrobené z ocele alebo hliníka. Ventily sú z mosadze, ocele alebo hliníka.

Fľaše sú farebne odlišené: Teleso je čisto biele (RAL 9010) a kužeľ je fialovomodrý (RAL 5010).

Fľaše na stlačený plyn obsahujúce x litrov obsahujú y kilogramov (jednotka hmotnosti) plynu oxidu dusného pri tlaku 45 bar (pri teplote 15 °C).

Objem v litroch (x)	1	2	3	5	10	20	30
Množstvo kg plynu oxidu dusného (y)	0,75	1,5	2,25	3,75	7,5	15	22,5
Objem v litroch (x)	40	50	12*40	12*50	16*40	16*50	
Množstvo kg plynu oxidu dusného (y)	30	37,5	360	450	480	600	

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie

Postupujte podľa pokynov vášho dodávateľa a najmä:

- Oxid dusný sa môže podávať, len ak sa použije vhodná regulácia tlaku a prietoku medzi fľašou a pacientom.
- Pred otvorením ventilu fľaše sa musí fľaša umiestniť do zvislej polohy a udržiavať v tejto polohe počas podávania.
- Podávanie oxidu dusného sa musí robiť spoločne s podávaním kyslíka pomocou zmiešavača. Tlak oxidu dusného v hadiciach musí byť vždy nižší ako tlak kyslíka.
- V prípade použitia variabilného zmiešavača sa odporúča sledovanie pomocou kyslíkového analyzátoru.
- Fľaša na stlačený plyn sa nesmie používať, ak je trvale viditeľne poškodená alebo v prípade, že existuje podozrenie, že bola poškodená alebo vystavená extrémnym teplotám.
- Zabráňte akémukoľvek kontaktu s olejom, tukom alebo inými uhl'ovodíkmi.
- Používajte iba vybavenie vhodné na použitie s fľašou na stlačený plyn a so špecifickým plynom.
- Pri otváraní a zatváraní ventilu fľaše na stlačený plyn sa nesmú používať kliešte alebo iné nástroje, aby sa zabránilo riziku poškodenia.

- Forma balenia sa nesmie meniť.
- V prípade úniku musí byť ventil fľaše na stlačený plyn ihneď zatvorený, ak to je možné bezpečne vykonať. Ak nie je možné ventil zatvoriť, musí sa fľaša nechať vyprázdniť na bezpečnom mieste vonku.
- Zatvorte ventily prázdnych fliaš na stlačený plyn.
- Odčerpávanie stlačeného plynu nie je povolené.
- Zariadenia s centrálnym skladovaním, distribučné siete, rozvody, odberové miesta a prípojky musia vyhovovať príslušnej platnej legislatíve.
- Oxid dusný môže spôsobiť náhle vznietenie žeravých alebo tlejúcich materiálov. Je preto zakázané fajčiť alebo pracovať s otvoreným ohňom v blízkosti fľaše na stlačený plyn.
- Oxid dusný je netoxický plyn, ktorý podporuje horenie. Je ťažší ako vzduch. Môže tvoriť výbušnú zmes v kombinácii s horľavými anestetickými plynmi alebo výparmi, a to aj v neprítomnosti kyslíka.
- Prázdne fľaše vráťte po použití dodávateľovi.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SOL S.p.A.
via Borgazzi, 27
20900 Monza
Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

05/0381/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09 Január 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2022