

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PODTLENEK AZOTU MESSER, nie mniej niż 98,0% (V/V), gaz medyczny skroplony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Gaz medyczny skroplony, zawiera nie mniej niż 98,0% (V/V) podtlenku azotu (*Dinitrogenii oxidum*)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny skroplony

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania:

Podtlenek azotu Messer jest stosowany do wprowadzenia i podtrzymania znieczulenia ogólnego w skojarzeniu z innymi anestetykami (wziwnymi lub dożylnymi).

W mieszaninie z tlenem jest stosowany do osiągnięcia efektu przeciwbólowego wywołanego płytkim znieczuleniem bez utraty świadomości (np. analgezja okołoporodowa).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Podtlenek azotu Messer stosuje się wziewnie. Dawkę i długość stosowania określa personel medyczny (patrz punkt 4.4).

W przypadku wprowadzenia do znieczulenia ogólnego należy prowadzić inhalację mieszaniną gazów medycznych: 70% podtlenku azotu i 30% tlenu. W czasie podtrzymywania znieczulenia ogólnego należy prowadzić inhalację mieszaniną zawierającą od 30% do 70% podtlenku azotu w tlenie. W położnictwie, gdzie produkt leczniczy stosowany jest jako środek analgetyczny, stężenie podtlenku azotu wynosi od 25% do 50% mieszaniny oddechowej (pozostałą część stanowi tlen). Ograniczenia w sposobie dawkowania wynikają z działań niepożądanych wywołanych przez podtlenek azotu oraz chorób współistniejących (ciężka niewydolność serca, zaburzenia czynności płuc, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe). Podkreślić należy bezwzględną konieczność ciągłego monitorowania czynności układu oddechowego i krążenia poprzez zastosowanie EKG i pulsoksymetrii. Podtlenek azotu należy podawać przy użyciu maski twarzowej bądź przez rurkę intubacyjną.

4.3. Przeciwwskazania

Nie stosować podtlenku azotu bez dodatku tlenu ani w mieszaninie oddechowej zawierającej mniej niż 30% tlenu. Czas podawania w mieszaninie z tlenem nie powinien być dłuższy niż 24 godziny.

Nie stosować przy nadwrażliwości na N₂O.

Nie stosować u pacjentów z niedoborem witaminy B12.

Nie stosować podczas terapii metotreksatem.

Podtlenek azotu wymienia się z azotem i szybko dyfunduje do zamkniętych przestrzeni ciała zawierających powietrze zwiększając ciśnienie/rozmiar tych miejsc.

Nie należy podawać podtlenku azotu, w przypadku:

- urazów głowy związanych ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym,
- urazów szczękowo-twarzowych,
- u pacjentów z zaburzeniem świadomości,
- zatorów powietrznych,
- choroby dekompresyjnej,
- u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym,
- nieodbarczonej odmy niezależnie od rodzaju,

- operacji ucha środkowego, ucha wewnętrznego lub zatok przynosowych,
- znacznego wzdęcia brzucha (np. ostrej niedrożności jelit),
- iniekcji gazów okulistycznych (np. SF₆ lub C₃F₈), do momentu gdy pęcherzyk gazowy utrzymuje się w gałce ocznej lub przez 3 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu gazu do gałki ocznej,
- nieżyty górnych dróg oddechowych i innych zaburzeń ograniczających drożność nosowego toru oddechowego (katar, zapalenie gardła, zapalenie ucha, zapalenie zatok obocznych nosa),
- przerostu migdałków i związanym z tym ustnym torem oddychania,
- spożycia posiłku bezpośrednio przed zabiegiem,
- rozstrzenia oskrzeli, rozedmy pęcherzowej płuc,
- choroby alkoholowej, psychoz,
- wrodzonej wady serca,
- stwardnienia rozsianego,
- porfirii,
- męczliwości mięśni.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności płuc (hipoksemia), ciężką niewydolnością serca, podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, hipowolemią, wstrząsem.

Podtlenek azotu ma zdolność przenikania do jam ciała wypełnionych gazami (np. zatok obocznych nosa, ucha środkowego, istniejącej odmy opłucnowej) powodując zwiększenie ich objętości lub wzrost ciśnienia.

Podtlenek azotu dyfunduje poprzez elementy wykonane z tworzyw sztucznych, np. w trakcie znieczulenia z intubacją przenika do mankietu uszczelniającego rurki intubacyjnej, co w konsekwencji może doprowadzić do niedrożności dróg oddechowych. Jeżeli wentylacja prowadzona jest powietrzem a nie czystym tlenem, w końcowej fazie znieczulenia, gdy podtlenek azotu szybko przenika z krwi do przestrzeni pęcherzykowej, może wystąpić hipoksja dyfuzyjna.

Ekspozycja na niewielkie stężenia podtlenku azotu przez dłuższy okres (dotyczy personelu medycznego) może prowadzić do zaburzeń czynności szpiku kostnego (aplazja szpiku). Zagrożenia można ograniczyć przez montaż na salach operacyjnych wyciągów gazów anestetycznych.

Opisywano zmniejszenie płodności u personelu medycznego i paramedycznego po powtarzanej ekspozycji na podtlenek azotu w niewłaściwie wentylowanych pomieszczeniach.

Wykazano możliwość istnienia związku przyczynowo skutkowego. Mechanizm, przez który podtlenek azotu może upośledzać płodność, jest niejasny. Wydłużony czas do zajścia w ciążę może wynikać z szeregu zaburzeń biologicznych, w tym zaburzeń owulacji, zaburzeń czynności jajowodów i utraty poczęcia przed lub po implantacji, zanim ciąża zostanie klinicznie rozpoznana. Podtlenek azotu może blokować wydzielanie hormonu uwalniającego gonadotropiny przez podwzgórze, zakłócając owulację. Podtlenek azotu może również utleniać witaminę B₁₂ i dezaktywować syntazę metioniny, enzym ważny w syntezie DNA. Jej zaburzona aktywność może zakłócić każdy proces biologiczny wymagający szybkiej mitozy, taki jak folikulogeneza lub wczesny rozwój płodu.

Ważne jest, aby utrzymywać stężenie podtlenku azotu w otaczającym powietrzu tak małe, jak tylko możliwe i poniżej dopuszczalnych wartości w danym kraju.

Pomieszczenia, w których stosowany jest podtlenek azotu powinny być odpowiednio wentylowane i (lub) wyposażone w urządzenia wentylacyjne w celu utrzymania stężenia podtlenku azotu w otaczającym powietrzu poniżej ustanowionych w danym kraju norm higienicznych. Należy zawsze przestrzegać ustalonych w danym kraju wartości NDS [Największe Dopuszczalne Stężenie (w miejscu pracy)]. W Polsce określona została wartość NDS dla podtlenku azotu i wynosi ona 90 mg/m³.

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

Podtlenek azotu nasila działanie leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy. Jednoczesne stosowanie podtlenku azotu i opioidów potęguje ujemne inotropowe oddziaływanie na mięsień sercowy.

Nalokson (antagonista opioidów) osłabia znoszące ból działanie podtlenku azotu. W przypadku jednoczesnego użycia podtlenku azotu i innych wziewnych anestetyków, zmniejsza się zapotrzebowanie na anestetyk.

Podtlenek azotu nasila działanie chemioterapeutyczne metotreksatu.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dowodów na toksyczne oddziaływanie na ludzki płód. Nie zaleca się jednak stosowania podtlenku azotu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Podtlenek azotu przenika przez łożysko, głębokość znieczulenia płodu odpowiada znieczuleniu matki. Badania na zwierzętach wykazały przypadki obumarcia płodów, zaburzenia wzrostu i rozwoju kości.

Karmienie piersią

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania podtlenku azotu u kobiet karmiących piersią.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania podtlenku azotu u kobiet okresie karmienia piersią.

Płodność

Potencjalne ryzyko upośledzenia płodności związane z długotrwałym przebywaniem w miejscu stosowania nie może być wykluczone (patrz pkt 4.4.)

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Podtlenek azotu wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Bezpośrednio po znieczuleniu pacjent nie może kierować pojazdami mechanicznymi ani obsługiwać maszyn. O okresie niezdolności do wykonywania tych czynności decyduje lekarz, indywidualnie dla każdego przypadku.

4.8. Działania niepożądane

Zastosowano Konwencję MedDRA dotyczącą częstości:
bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$), bardzo rzadko ($< 1/10,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Zaburzenia żołądka i jelit:

- nudności, wymioty

Zaburzenia psychiczne:

- euforia, zaburzenia nastroju, zawroty głowy lub omdlenia

Zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego:

- zmniejszone wysycenie hemoglobiny tlenem u dzieci

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$):

Zaburzenia żołądka i jelit:

- wzdęcia

Zaburzenia ucha i błędnika:

- uczucie ciśnienia w uchu środkowym

Rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$):

Zaburzenia pracy serca:

- zaburzenia rytmu serca, bradykardia, nadciśnienie płucne, niedociśnienie tętnicze (u noworodków)
- rozproszone niedotlenienie bezpośrednio po zakończeniu inhalacji podtlenkiem azotu

Zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego:

- w przypadku stosowania przez ponad 24 godziny - niedokrwistość megaloblastyczna, granulocytopenia

Zaburzenia układu nerwowego:

- mielopatia, polineuropatia, bóle głowy, skurcze mięśni, zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Uzależnienie, mieloneuropatia, neuropatia, podostre zwyrodnienie rdzenia kręgowego, uogólnione napady padaczkowe

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- bezdech, skurcz oskrzeli

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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Przedawkowanie jest możliwe w przypadku niewłaściwego monitorowania czynności życiowych. Objawia się sinicą, bradykardią, spadkiem ciśnienia tętniczego i zmniejszeniem saturacji krwi tętniczej. Postępowanie w przypadku przedawkowania polega na podawaniu czystego tlenu. Brak jest swoistego antidotum. Bradykardię należy leczyć atropiną. Jeśli konieczne, należy podać środek zwężający naczynia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki znieczulające ogólnie

Kod ATC: N01AX13

Poprzez mechanizmy, które nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione podtlenek azotu powoduje w zależności od dawki przemijające zniesienie wrażliwości na ból i stłumienie odruchów wegetatywnych.

Podtlenek azotu o bardzo dużym stężeniu (ponad 80% w mieszaninie oddechowej) prowadzi do utraty świadomości. Nie powoduje zniesienia ruchów dowolnych, ma jednak ujemne działanie inotropowe. Należy zawsze liczyć się z możliwością wystąpienia hipoksji.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Podtlenek azotu jest bardzo stabilnym, obojętnym gazem bezbarwnym, cięższym od powietrza charakteryzującym się następującymi właściwościami fizykochemicznymi:

masa cząsteczkowa: 44,022

temperatura wrzenia: -89°C

ciśnienie parcyjne w temp. 20°C: 5,17 MPa

współczynniki rozdziału:	krew / gaz	0,468
	olej / gaz	1,4
	tłuszcz / krew	3,0

Minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC), które dla podtlenku azotu wynosi 105% obj. a osiągnęte jest poprzez wentylację mieszaniną tlenu (30%) i podtlenku azotu (70%), obniża wartość MAC dla halotanu (z 0,75 do 0,29% obj.) i enfluranu (z 1,68 do 0,6% obj.).

W związku z małym współczynnikiem rozdziału krew/gaz, poziom analgezji wywołanej podtlenkiem azotu jest łatwo kontrolować.

Ilość podtlenku azotu docierającego do poszczególnych tkanek zależy od ich ukrwienia. N₂O nie wpływa na przemianę materii. Brak miarodajnych badań na temat biotransformacji. Podtlenek azotu

wydalany jest głównie w postaci niezmienionej przez płuca, niewielkie ilości usuwane są przez skórę i jelita.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak doniesień na temat mutagennego i rakotwórczego działania podtlenku azotu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Produkt leczniczy nie zawiera substancji pomocniczych.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Niezgodności nie są znane.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Podtlenek azotu Messer przechowywany jest wyłącznie w butlach spełniających wymagania Dozoru Technicznego.

Butle z podtlenkiem azotu Messer należy magazynować w wentylowanym miejscu, z dala od źródeł ciepła i od gazów palnych oraz innych substancji palnych. Butle z podtlenkiem azotu Messer należy przechowywać i transportować w temperaturze poniżej 50°C. Butle zabezpieczone przed przewróceniem się, należy magazynować w pozycji pionowej. Organizacja magazynu powinna umożliwiać oddzielenie poszczególnych rodzajów gazów, jak też pustych i pełnych butli.

Osoby obsługujące butle z podtlenkiem azotu Messer powinny być odpowiednio przeszkolone i mieć świadomość zagrożeń wynikających z właściwości fizykochemicznych produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butle stalowe bez szwu o pojemności 10 l.

Butle stalowe bez szwu o pojemności 40 l.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości.

Zalecenia ogólne:

Nigdy nie stosować olejów ani 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 medycznego podtlenku azotu.

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

Przygotowanie do użycia:

Przed użyciem butla powinna być umieszczona w temperaturze 15-20°C na przynajmniej 6 godzin.

Przed podłączeniem osprzętu usunąć plombę (folię termokurczliwą) 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 regulatorów ciśnienia lub przepływu, zaprojektowanych do mocowania ręcznego, ponieważ może to doprowadzić do uszkodzenia połączenia.

Zawór butli otwierać powoli – otworzyć go na co najmniej jeden obrót.

Zgodnie z instrukcją dołączoną do reduktora, sprawdzić, czy nie 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 medycznego z butli:

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

Bezwzględnie zakazane jest palenie tytoniu i stosowanie otwartego ognia w obszarach stosowania podtlenku azotu.

Podczas użytkowania, butla powinna być zabezpieczona 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 do 5 barów), należy uznać ją za opróżnioną, zamknąć zawór i odłączyć osprzęt. W butli należy pozostawić takie właśnie ciśnienie resztkowe, aby zapobiec jej zanieczyszczeniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Messer Polska Sp. z o.o.
ul. Maciejkowicka 30
41-503 Chorzów
tel. (32) 77 26 000
fax. (32) 77 26 115
e-mail messer@messer.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9388

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.06.2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.04.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO