

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Medicinální oxid dusný SOL 100 % medicínální plyn, zkapalněný

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dinitrogenii oxidum (N₂O) 100 % V/V

3. LÉKOVÁ FORMA

Medicinální plyn, zkapalněný
Bezbarvý plyn s nasládlou vůní k inhalaci.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Medicínální oxid dusný SOL v ekvimolární koncentraci s kyslíkem (50 % V/V oxidu dusného a 50 % V/V kyslíku) je indikován k léčbě krátkodobých bolestivých stavů s mírnou až středně silnou intenzitou, je-li vyžadován rychlý nástup i odeznění analgetického účinku u dospělých a u dětí starších 1 měsíce.
- Medicínální oxid dusný SOL je používán jako základní anestetikum v kombinaci s inhalačními anestetiky nebo intravenózními anestetiky u dospělých a dětí starších než 1 měsíc. Medicínální kyslík je přimíchán v minimální koncentraci 21 % V/V.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Analgezie

Podávání přípravku Medicínální oxid dusný SOL v ekvimolární směsi s kyslíkem má začít krátce předtím, než je požadován žádoucí analgetický účinek. Analgetický účinek se dostavuje po 4–5 nadechnutích a dosahuje maxima během 2–3 minut. Podávání přípravku Medicínální oxid dusný SOL má pokračovat v průběhu bolestivého zákroku nebo dokud je požadován analgetický účinek. Po přerušení podávání/inhalace účinky během několika minut rychle odeznívají.

Podle individuální bolestivé reakce u pacienta mohou být vyžadována další analgetika. Při použití oxidu dusného jako analgetika v ekvimolárním poměru s kyslíkem musí být doba nepřerušované expozice pacienta maximálně 1 hodina a nesmí se opakovat po více než 15 dní po sobě.

Anestezie

Pro dosažení anestezie působí oxid dusný jako základní anestetikum. Samotný oxid dusný v maximální povolené koncentraci 79 % V/V nemůže navodit anestezii. V kombinaci s jinými inhalačními anestetiky zajišťuje oxid dusný akceleraci absorpce obou inhalačních anestetik

prostřednictvím jevů zvaných „účinek koncentrace“ a „účinek druhého plynu“. Úvod do anestezie trvá 2-5 minut.

V průběhu úvodu je maximální koncentrace oxidu dusného 79 % V/V. Po úvodu je požadovaný objem oxidu dusného pro základní anestezii mezi 50 a 70 % V/V, bývá doplněný o medicínální kyslík. V případě použití druhého inhalačního anestetika klesá jeho potřebná dávka zhruba o 1 % jeho minimální alveolární koncentrace (MAC) na každé 1 % vdechnutého objemu oxidu dusného. Informace o udržovací dávce oxidu dusného a ostatních inhalačních anestetik je uvedena v informacích o přípravku pro relevantní léčivé přípravky.

V případě kombinace s intravenózními anestetiky se vypočítává a podává nižší dávka intravenózního anestetika na základě teoretické minimální alveolární koncentrace oxidu dusného (přibližně 105 % V/V). Inhalovaná koncentrace oxidu dusného nemá překročit 70 % V/V a je redukována v závislosti na klinických údajích.

V případě nepřerušované expozice oxidu dusnému (> 24 hodin) se zvyšuje riziko výskytu útlumu kostní dřene.

V případě předávkování je nutné zvýšit koncentraci vdechovaného kyslíku (viz bod 4.9).

Způsob podání

Inhalační podání.

Oxid dusný je podáván výhradně ve směsi s minimálně 21 % kyslíku, s použitím vhodného vybavení a těsně přiléhající obličejové masky.

Oxid dusný smí podávat jen odborně vyškolený personál v souladu s místními pokyny. Oxid dusný má být podáván pouze tehdy, je-li k dispozici dostatečné vybavení pro okamžité zprůchodnění dýchacích cest a v případě potřeby k zahájení rychlé kardiopulmonální resuscitace.

Oxid dusný má být podáván řádně vyškoleným zdravotnickým personálem v dobře větraných prostorách, např. za použití anesteziologického systému se zpětným vdechováním a dvojitě masky. Pro stomatologické zákroky se doporučuje použití dvojitě masky. Ve vozích ambulance je možné připojit aplikační zařízení na odsávací systém nebo je možné použít dvojitou masku a obličejovou masku. Při použití oxidu dusného je třeba dodržovat aktuální platné zdravotnické normy a legislativu týkající se bezpečnosti a ochrany zdraví, zvláště pak opatření týkající se těhotenství.

V případě použití oxidu dusného jako analgetika mimo operační sál existuje zvýšené riziko ztráty vědomí a komatu. Proto je v takové situaci použití oxidu dusného jako analgetika možné, pouze pokud je použita směs ekvimolární s 50 % V/V kyslíku. Zařízení pro míchání oxidu dusného s medicínálním kyslíkem má být vybaveno systémem, který zabraňuje podání směsi s větším množstvím než 50 % V/V oxidu dusného pacientovi.

Pediatriká populace

Údaje týkající se použití oxidu dusného u novorozenců jsou nedostačující a nepodporují jeho použití u této skupiny pacientů (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Pacienti, u nichž je indikováno dýchání čistého (100%) kyslíku.

- Po kardiopulmonálním bypassu s umělými plicemi a srdcem nebo koronárním bypassu bez umělých plic a srdce.
- K analgezii u pacientů se sníženou úrovní vědomí nebo s narušením schopnosti spolupracovat a řídit se pokyny kvůli riziku, že další sedace oxidem dusným může ovlivnit přirozené ochranné reflexy.
- Poruchy spojené s dutinami obsahujícími vzduch (pneumotorax, bulózní emfyzém, kesonová nemoc nebo dekompresní nemoc, volný vzduch v dutině břišní).
- Nitrolební hypertenze.
- Akutní intestinální obstrukce.
- Trauma v obličejové části v místě aplikace obličejové masky.
- Po podání intraokulární injekce plynu (SF_6 , C_3F_8) z důvodu rizika další expanze bubliny plynu, která by potenciálně mohla způsobit slepotu.
- U pacientů s diagnostikovaným, ale neléčeným nedostatkem vitamínu B_{12} nebo kyseliny listové (včetně počátku těhotenství) nebo diagnostikovanou genetickou poruchou enzymatického systému, který se podílí na metabolismu těchto vitamínů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z důvodu vysokých hladin oxidu dusného normálně používaných pro úvod musí být dusík před podáním vypuzen ze zaváděcího systému. Pacient musí být také předem prodýchán kyslíkem.

Frakce kyslíku v inhalované směsi plynu (FiO_2) musí být udržována na minimální hodnotě 21 % po dobu úvodní fáze. V praxi je často jako dolní hranice používána koncentrace 30 %. Vdechovaná frakce kyslíku může být v případě potřeby zvýšena na 100 %. Tlak kyslíku musí zůstat nad hodnotou 8,0 kPa nebo 60 mmHg se saturací hemoglobinu kyslíkem $> 90\%$. Pravidelné monitorování měřením arteriálního tlaku kyslíku (PaO_2) nebo pulsní oxymetrií (arteriální saturace kyslíkem (SpO_2)) a klinickým posouzením je nezbytné. Cílem je dosažení nejnižší možné efektivní koncentrace kyslíku v inhalovaném vzduchu pro daného pacienta. V případě neočekávaných případů cyanózy v průběhu anestezie pomocí zařízení pro podávání kyslíku a oxidu dusného je na prvním místě vhodné zastavit přísun oxidu dusného. Pokud cyanóza rychle nevymizí, musí být pacient mechanicky ventilován za použití vaku naplněného vzduchem. V případě opakování cyanózy musí být anestezie v místě léčby zastavena a má se provést analýza plynů dodávaných rozvodovými ventily.

Po ukončení podávání oxidu dusného ve směsi s kyslíkem se může objevit hypoxie způsobená uvolněním oxidu dusného z těla do plic. Doporučuje se, aby po ukončení podávání oxidu dusného byly plice krátkodobě ventilovány 100 % medicínálním kyslíkem. Monitorování saturace kyslíkem a jeho tlaku má pokračovat po dobu 15 minut po ukončení podávání oxidu dusného.

Opakované podávání oxidu dusného nebo expozice této látky mohou vést k závislosti. U pacientů se zneužíváním návykových látek v anamnéze nebo u zdravotnických pracovníků, kteří jsou vystaveni působení oxidu dusného v zaměstnání, je třeba postupovat s opatrností.

Nepřetržité podávání po dobu delší než 6 hodin je třeba provádět velmi opatrně vzhledem k možnému riziku klinických projevů inhibičních účinků na syntézu methioninu (např. megaloblastická změna kostní dřevě, myeloneuropatie a subakutní kombinovaná degenerace míchy).

Oxid dusný způsobuje inaktivaci vitamínu B_{12} , což je kofaktor methionin syntázy. Následně je narušen metabolismus folátů a po dlouhodobém podávání oxidu dusného je rovněž

narušena syntéza DNA. Dlouhodobé nebo časté používání oxidu dusného může vést k megaloblastickým změnám dřene, myeloneuropatii a subakutní kombinované degeneraci míchy. Oxid dusný nemá být používán bez důkladného klinického a hematologického sledování. V takových případech má být vyžádána odborná konzultace hematologa.

Hematologické hodnocení má zahrnovat hodnocení megaloblastické změny v červených krvinkách a hypersegmentace neutrofilů. Neurologická toxicita se může vyskytnout bez anémie nebo makrocytózy a s hladinami vitamínu B₁₂ v normálním rozmezí. U pacientů s nediodagnostikovaným subklinickým deficitem vitamínu B₁₂ došlo k výskytu neurologické toxicity po jednorázové expozici oxidu dusnému během anestezie.

Monitorování megaloblastické anémie a hypersegmentace neutrofilů se doporučuje u podvyživených pacientů a pacientů ve špatném zdravotním stavu.

Oxid dusný vykazuje synergické účinky na metabolismus kyseliny listové při podávání s methotrexátem (MTX), což může snížit toleranci vůči MTX. Alternativní možnosti léčby pro oxid dusný mohou být zvažovány u pacientů užívajících MTX.

Vzhledem k obsahu oxidu dusného může přípravek Medicinální oxid dusný SOL zvýšit tlak ve středním uchu a dalších vzduchem vyplněných dutinách. (Viz také bod 4.3).

V následujících situacích má být podávání oxidu dusného prováděno s velkou opatrností:

- Podávání medicínálního oxidu dusného může zvýšit tlak v balónku zavedeném do trachey.
- U pacientů se srdečním selháním nebo srdeční dysfunkcí (např. po kardiochirurgickém zákroku), aby se zabránilo riziku dalšího zhoršení srdečních funkcí.
- U pacientů s hypovolemií v důsledku šoku nebo srdečního selhání (závažná hypotenze).
- U pacientů s perniciózní anémií, Crohnovou chorobou nebo vegetariánů.
- U pacientů léčených bleomycinem, protože zvýšená koncentrace kyslíku během techniky sedace pomocí inhalace způsobuje zvýšené riziko plicní toxicity.
- U srpkovité anémie.
- Při porodu, kde se oxid dusný v kombinaci s podáváním opiátů nedoporučuje, neboť může způsobit ztrátu vědomí.
- Po intraokulární injekci je nutné ponechat uplynout dostatečnou dobu z důvodu rizika poruchy zraku.
- Při současném podávání benzodiazepinů pro snížení úzkosti při dentálních zákrocích, protože může dojít ke ztrátě vědomí.
- Zvláště při sevofluranové anestezii u pacientů se sníženou autoregulační rezervou a při neurochirurgických zákrocích může dojít k nárůstu krevního toku v mozku a snížení krevního tlaku, ventilace a srdeční frekvence.

Oxid dusný je bezbarvý plyn se slabě sladkým zápachem, není toxický ani hořlavý, ale jde o plyn podporující hoření, je těžší než vzduch a akumuluje se v níže položených místech.

Při použití oxidu dusného dochází k jeho postupnému uvolnění vydechováním pacientem do okolního vzduchu. Použití dvojitého obličejových masek a dostatečně vysoká úroveň ventilace (20krát za hodinu) by měly zajistit, že průměrná koncentrace zůstane pod nastavenou hodnotou MAC (maximální přípustná koncentrace, 50 ppm nebo 152 mg/m³). Při opakované expozici oxidu dusnému ve špatně větraných prostorech byly hlášeny případy snížené fertility a kongenitálních abnormalit u zdravotnického a pomocného personálu. Zejména vrcholová expozice u těhotných žen ve druhém a třetím měsíci po poslední

menstruaci je považována za zodpovědnou za tento účinek. Pokud není možné zabránit vrcholovým expozicím v tomto období, nesmí tyto zaměstnankyně provádět jakékoli aktivity v místech, v nichž se tyto vrcholové expozice mohou vyskytnout. Je důležité, aby obsah oxidu dusného v okolním vzduchu byl udržován, co nejnižší a značně pod vnitrostátně stanovenou mezní hodnotou.

Obecně je zdravotnickým pracovníkům doporučováno vyhýbat se přímé inhalaci vzduchu, který je vydechován pacienty.

Pediatrická populace

Nedoporučuje se používat u novorozenců (nedonošených i donošených).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné farmakokinetické interakce s jinými léčivými přípravky.

Oxid dusný působí přímo na opiátové receptory (sybtypy OP₂ a OP₃), GABA receptory (subtyp A) a glutamátové receptory (subtyp NMDA).

Interakce s jinými léčivými přípravky je možné vysvětlit tímto působením.

Veškerá (inhalační) anestetika působí na GABA a glutamátové receptory a mají aditivní efekt na sedativní účinky oxidu dusného.

Oxid dusný snižuje minimální alveolární koncentraci inhalačních anestetik.

Oxid dusný je používán ke snížení nutné dávky jiných anestetik, ale také ke zkrácení času úvodu při použití inhalačních anestetik.

Opiáty mají aditivní účinek na analgetický a sedativní účinek oxidu dusného.

Benzodiazepiny a barbituráty působí na benzodiazepinový receptor, resp. na alosterické vazebné místo GABA receptorového komplexu a zvyšují účinky oxidu dusného.

Pokud je oxid dusný kombinován se sedativy, může se objevit nedostatečná saturace hemoglobinu kyslíkem.

Oxid dusný zvyšuje myorelaxační účinek nedepolarizujících myorelaxantů (kam patří např. cisatracurium, pankuronium, gallamin, tubokurarin a vekuronium).

Oxid dusný může ovlivňovat vitamin B₁₂. Podávání přípravku Medicinální oxid dusný SOL proto má být časově omezené (viz bod 4.4).

Tento efekt vymizí po ukončení podávání oxidu dusného a při současném podávání vitamínu B₁₂. Deaktivací vitamínu B₁₂ oxidem dusným se zvyšuje toxicita nitroprusidu sodného a methotrexátu. (Viz body 4.3 a 4.4)

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 exponovaných výsledků v prvním trimestru) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu oxidu dusného. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. (viz bod 5.3).

Medicinální oxid dusný SOL 100 % lze v těhotenství podávat, pokud je to klinicky indikováno. / Jestliže se oxid dusný podává krátce před porodem, novorozenec musí být zkontrolován, zda se u něj neprojeví možné vedlejší účinky (viz body 4.4 a 4.8).

Kojení

Není známo, zda se oxid dusný vylučuje do mateřského mléka. Po krátké expozici oxidu dusnému však není nutné kojení přerušit.

Fertilita

Žádné relevantní údaje o účincích oxidu dusného na fertilitu nejsou k dispozici. Studie na zvířatech naznačují, že při vystavení nízkým ($\leq 1\%$) koncentracím může být ovlivněna samčí a samičí fertilita (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Oxid dusný ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po dobu 24 hodin po celkové anestezii oxidem dusným v kombinaci s jinými anestetiky nebo analgetiky se nedoporučuje řídit.

Po ukončení krátkodobého podávání oxidu dusného pro analgetické účinky je třeba ambulantní pacienty, kteří budou muset řídit nebo používat stroje, sledovat, dokud jakékoli nežádoucí účinky nevyjmizí a pacient není opět při plném vědomí, jako před podáním oxidu dusného.

4.8 Nežádoucí účinky

Znamé nežádoucí účinky byly seřazeny podle jednotlivých orgánových systémů. Klasifikace podle četnosti není k dispozici, protože dosud nebyly provedeny strukturované studie. Pokud lze na základě dostupné literatury určit racionální odhad četnosti, je uveden v následujícím přehledu.

Popis četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné (ojedinělá hlášení) ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému:

V případech podávání po dobu delší než 24 hodin byly pozorovány závažné hematologické poruchy (megaloblastová anémie, granulocytopenie). Předpokládá se, že jednorázové vystavení po dobu až 6 hodin nepředstavuje žádné riziko.

Psychiatrické poruchy:

Psychózy, zmatenost, snížení úzkosti a euforické stavy, bolest hlavy.
Může nastat závislost (frekvence není známo)

Poruchy nervového systému:

Lokální snížení krevního oběhu a lokální snížení spotřeby glukózy v mozku.

Pokud se ve směsi použité pro anestezii nevyskytují jiná anestetika, mohou se objevit psychedelické účinky.

Takové směsi (s dalšími anestetiky) se však běžně používají, protože oxid dusný je pouze pomocná látka při anestezii.

Neurologické účinky: epilepsie, generalizované záchvaty (frekvence není známo), sedace, závratě, zvýšení nitrolebečního tlaku, spastická paraparéza. Neurologické účinky jako neuropatie, pocit mravenčení po celém těle, myeloneuropatie a subakutní degenerace míchy (frekvence není známa), byly hlášeny s mimořádně vysokou a častou expozicí.

Nicméně u pacientů s nediodnostikovaným subklinickým deficitem vitamínu B₁₂ se neurologická toxicita objevila i po jednorázové expozici oxidu dusného jako anestetiku.
Teplotní poruchy: maligní hypotermie a hypertermie.

Poruchy oka:

Snížení rychlosti očních pohybů.

Přechodné zvýšení tlaku a/nebo objemu očí po injekci obsahující plyn produkující léčivé přípravky.

Poruchy ucha a labyrintu:

Poškození středního ucha a prasknutí ušního bubínku.

Srdeční poruchy:

Oxid dusný může způsobit arytmiu, srdeční selhání, plicní hypertenzi a systémovou hypotenzi.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Apnoe, pneumomediastinum, podkožní emfyzém a příznaky podobné reverzní bronchiolitidě.

Difuzní hypoxie po dobu několika minut po ukončení podávání oxidu dusného.

Neexistují žádné důkazy, že oxid dusný působí hypoxemii nebo nadměrnou produkci hlenu.

Gastrointestinální poruchy:

Nauzea a zvracení (velmi časté).

Přechodné zvýšení tlaku a/nebo objemu střev a abdominální dutiny.

Poruchy jater a žlučových cest:

Žloutenka a zvýšená koncentrace jaterních enzymů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Důsledky předávkování oxidem dusným vedou k akutnímu nedostatku kyslíku a nejsou spojeny s účinky týkajícími se interakce receptorů s oxidem dusným nebo deaktivace vitamínu B₁₂ oxidem dusným. Nedostatek kyslíku může v závislosti na závažnosti a trvání způsobovat hypoxii nebo cyanózu.

V případě předávkování musí být zastaveno podávání oxidu dusného a pacient musí být aktivně nebo pasivně ventilován vzduchem nebo kyslíkem, dokud nebude dosažen normální stav saturace kyslíkem.

Po výjimečně prodloužené inhalaci byly také pozorovány reverzibilní neurologická toxicita a megaloblastické změny kostní dřeně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná celková anestetika, ATC kód: N01 AX13

Oxid dusný je poměrně slabé anestetikum s dobrými analgetickými vlastnostmi. Analgetické působení oxidu dusného je založeno na působení na opiátové receptory; anestetické působení oxidu dusného je způsobeno interakcí s GABA receptory a glutamátovými receptory. Oxid dusný nemá svalově relaxační účinek. Při koncentraci 50 % je efekt oxidu dusného analgetický; anestetický efekt nastane při koncentraci 105 % (MAC). Anestetický účinek nastane, pouze pokud je oxid dusný použit v kombinaci s dalším inhalačním anestetikem nebo intravenózně podávaným anestetikem. V kombinaci s jiným inhalačním anestetikem pak 50-70% koncentrace oxidu dusného sníží průměrnou minimální alveolární koncentraci (MAC) nutnou pro dosažení anestezie přibližně na polovinu.

Oxid dusný nemá žádný přímý účinek na funkci plic a výměnu plynů. Oxid dusný má však nepřímý účinek na výměnu plynů, protože oxid dusný se lépe rozpouští v krvi než dusík. Oxid dusný se tak vstřebá v plicích rychleji než dusík, v důsledku čehož se koncentrace (parciální tlaky) ostatních plynů, kyslíku a inhalačních anestetik vdechovaných zároveň zvýší. V průběhu první fáze (5 minut) podávání oxidu dusného dojde ke zvyšování absorpce ostatních plynů, dokud nenastane rovnováha mezi objemem inhalovaného a exhalovaného oxidu dusného. Během první fáze podávání oxidu dusného bude koncentrace oxidu uhličitého v exhalovaném vzduchu vyšší.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Inhalovaný oxid dusný je absorbován tlakově závislou výměnou plynů mezi alveolárním plynem a kapilární krví, která prochází alveoly. Oxid dusný je transportován v rozpuštěné formě systémovou cirkulací do všech tkání těla. Oxid dusný je po vdechnutí rychle absorbován.

Alveolární koncentrace se přibližuje inhalované koncentraci do 5 minut. Začátek účinku se objevuje po 2-5 minutách. Rozdělovací koeficient mezi krví a plynem je nízký - 0,47.

Distribuce:

Koncentrace v tkáních dobře zásobených krví, zejména mozku, se přibližuje inhalované koncentraci do 5 minut. Oxid dusný se rozpouští 35krát lépe v krvi než dusík. Výsledkem je, že do uzavřené dutiny obsahující vzduch difunduje rychleji, než dusík difunduje ven. Má-li dutina rigidní stěny, tlak se zvyšuje. Nejsou-li stěny rigidní, zvětšuje se objem. Z toho plynou kontraindikace, jako jsou například pneumothorax, vzduchová embolie a volný vzduch v dutině břišní.

Biotransformace:

Oxid dusný není metabolizován. Jedinou transformací, ke které dochází, je reakce s vitamínem B₁₂.

Eliminace:

Oxid dusný je rychle vylučován bez změny plícemi a v malém množství prostřednictvím střev a kůže.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Neklinické údaje ukazují, že chronická expozice stopovým koncentracím oxidu dusného (≤ 1 %) nevyvolala u potkanů embryotoxické ani teratogenní účinky, ale naznačují, že oxid dusný může vyvolat malé změny u plodnosti samců a samic potkanů (malý s dávkou související trend k malému zvýšení resorpcí a snížení počtu živě narozených jedinců).

U hlodavců bylo po kontinuální expozici vysokým hladinám oxidu dusného pozorováno snížení fertility, zvýšení mortality plodů, zvýšené riziko potratu, snížený růst plodu, kosterní abnormality a *situs inversus*.

Krátkodobá expozice oxidu dusnému může způsobit poškození neuronů zadní cingulární/retrosplenální kůry, které je reversibilní. Další expozice může vést k buněčné smrti neuronu. Těmto neurotoxickým účinkům, včetně buněčné smrti, je možné zabránit anestetiky s GABA-mimetickým účinkem. Trvání blokády glutamátového receptoru (NMDA subtyp) se zdá být u tohoto procesu rozhodujícím faktorem. Není jasné, zda je možné tyto účinky očekávat i u člověka a pokud ano, tak do jakého rozsahu a i když je oxid dusný používán po dobu více než 150 let, nebyly dosud hlášeny žádné účinky.

Oxid dusný deaktivuje vitamín B₁₂, koenzym methionin-syntázy, což je enzym zodpovědný za vznik tetrahydrofolátu a methioninu, které jsou nutné pro syntézu DNA a methylační procesy v těle.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

- Lahve na stlačený plyn uchovávejte při teplotě od -20 °C do $+65$ °C.
- Lahve na stlačený plyn je nutno skladovat na dobře větraném místě výhradně určeném ke skladování medicínálních plynů. Ve skladovacím prostoru se nesmí vyskytovat žádné hořlavé materiály.
- Jakýkoli kontakt s tuky, oleji nebo jinými uhlovodíky je zakázán.
- Lahve na stlačený plyn je nutno uchovávat ve svislé poloze; lahve na stlačený plyn s vypouklým dnem musí být uchovávány ve vodorovné poloze nebo v bedně.
- Lahve na stlačený plyn je nutno chránit před pády nebo nárazy, například pomocí následujících opatření: zajištěním tlakových lahví nebo umístěním do bedny.

- Lahve na stlačený plyn obsahující různé druhy plynů nebo obsahující odlišné složení, musí být uchovávány odděleně.
- Plné a prázdné lahve na stlačený plyn musí být uchovávány odděleně.
- Lahve na stlačený plyn nesmí být umístěny v blízkosti zdrojů tepla.
- Lahve na stlačený plyn je nutno skladovat zastřešené a chráněné proti povětrnostním vlivům.
- Ventily lahví na stlačený plyn pro oxid dusný jsou vybaveny pojistnou membránou, která brání roztržení působením přetlaku v lahvi na stlačený plyn. Pojistná membrána může selhat v důsledku příliš vysoké teploty, což způsobí únik celého obsahu. V takovém případě nevstupujte do skladovacího prostoru a prostor dostatečně větrejte, dokud vstup nepovolí odborník.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Medicínální oxid dusný SOL je dodáván v lahvích na stlačený plyn v kapalném skupenství pod tlakem vlastních par.

Lahve na stlačený plyn jsou vyrobeny z oceli nebo hliníku. Ventily jsou vyrobeny z mosazi, oceli nebo hliníku.

Lahve na stlačený plyn jsou barevně označené: tělo lahve je bílé barvy (RAL 9010), horní zaoblená část je modré barvy (RAL 5010).

Lahve na stlačený plyn s kapacitou (x) litrů obsahují (y) kilogramů (hmotnostních jednotek) oxidu dusného při tlaku 45 bar (při 15 °C).

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Dodržujte doporučení dodavatele, zejména:

- Podávání oxidu dusného může být prováděno pouze při použití vhodné kontroly tlaku a průtoku mezi lahví a pacientem.
- Před otevřením ventilu lahve na stlačený plyn má být tato lahev umístěna do svislé polohy a uchovávána v této poloze i v průběhu podávání.
- Podávání oxidu dusného se musí provádět společně s podáváním kyslíku pomocí směšovače; tlak oxidu dusného v hadicích musí být vždy nižší než tlak kyslíku.
- V případě použití variabilního směšovače je doporučeno monitorování pomocí kyslíkového analyzátoru.
- Lahev na stlačený plyn se nesmí používat, je-li viditelně poškozena nebo v případě, že je podezření na její poškození nebo expozici extrémním teplotám.
- Zabraňte jakémukoli kontaktu s olejem, tukem nebo jinými uhlovodíky.
- Používejte pouze vybavení vhodné pro použití s lahví na stlačený plyn a se specifickým plynem.

- Při otvírání a uzavírání ventilu lahve na stlačený plyn nesmí být použity kleště nebo jiné nástroje, aby se zabránilo riziku poškození.
- Forma balení nesmí být měněna.
- V případě úniku musí být ventil lahve na stlačený plyn okamžitě uzavřen, pokud tak lze učinit bezpečně. Není-li možné ventil uzavřít, musí se lahev na stlačený plyn nechat vyprázdnit na bezpečném místě venku.
- Ventily prázdných lahví na stlačený plyn musí být uzavřeny.
- Odčerpávání plynu pod tlakem není povoleno.
- Zařízení s centrálním skladováním, distribuční sítě, rozvody, odběrovými body a přípojkami musí vyhovovat platné legislativě.
- Oxid dusný může způsobit náhlé vzplanutí žhavých nebo doutnajících materiálů. Je proto zakázáno kouřit nebo pracovat s otevřeným ohněm v blízkosti lahví na stlačený plyn.
- Oxid dusný je netoxický plyn, těžší než vzduch a podporuje hoření. V kombinaci se vznětlivými narkotickými plyny nebo výparů může dojít ke vzniku třaskavé směsi, a to i bez přítomnosti kyslíku.
- Prázdné lahve na stlačený plyn vraťte po použití dodavateli.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SOL S.p.A.
Via Gerolamo Borgazzi 27
20900 Monza
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

89/683/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 12. 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 1. 6. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

07.2020