

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ENTONOX, 50% + 50%, gaz medyczny sprężony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

podtlenek azotu (*Dinitrogenii oxidum*, N₂O, medyczny „gaz rozweselający”) 50 % v/v
i
tlen (*Oxygenium*, O₂, tlen medyczny) 50 % v/v
pod ciśnieniem 138 lub 170 bar (15°C)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny sprężony

Gaz bezbarwny, bezwonny

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ENTONOX jest przeznaczony do leczenia krótkotrwałego bólu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, kiedy pożądanym jest szybki początek i ustąpienie działania przeciwbólowego. ENTONOX jest wskazany do stosowania u pacjentów w każdym wieku oprócz dzieci w wieku poniżej jednego miesiąca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

ENTONOX powinien być podawany jedynie przez kompetentny personel posiadający dostęp do odpowiedniego sprzętu reanimacyjnego. Podczas pracy z podtlenkiem azotu należy zachować szczególne środki ostrożności. Podtlenek azotu powinien być podawany zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Dawkowanie

Podawanie produktu ENTONOX należy rozpocząć krótko przed pożądanym działaniem przeciwbólowym. Działanie przeciwbólowe pojawia się po 4-5 wdechach i osiąga maksimum w ciągu 2-3 minut. Podawanie produktu ENTONOX należy kontynuować w ciągu całego bolesnego zabiegu lub tak długo jak wymagany jest efekt przeciwbólowy. Po zaprzestaniu podawania/inhalacji działanie ustąpi szybko w ciągu kilku minut.

Dzieci i młodzież

Nie ma różnicy w rekomendowanym dawkowaniu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

ENTONOX jest podawany poprzez inhalację przez maskę twarzową u samodzielnie oddychających pacjentów. Podawanie produktu ENTONOX jest regulowane oddechem pacjenta. Poprzez utrzymywanie maski w bezpieczny sposób wokół ust i nosa oraz oddychanie przez maskę tworzy się tak zwany “zawór na żądanie”, ENTONOX wydostaje się z urządzenia i jest dostarczany do pacjenta przez drogi oddechowe. Wchłanianie zachodzi w płucach.

W stomatologii zaleca się używanie podwójnej maski. Alternatywnie używa się maski nosowej lub nosowo-policzkowej z odpowiednim systemem odpompowywania powietrza/wentylacją.

Nie zaleca się podawania przez rurkę dotchawiczą. Jeśli ENTONOX ma być używany u pacjentów oddychających przez rurkę dotchawiczą, lek powinien być podawany jedynie przez personel medyczny wyszkolony w stosowaniu anestezji.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na działanie przeciwbólowe, konieczne może być stosowanie dodatkowych leków przeciwbólowych.

ENTONOX powinien być stosowany jedynie przez personel posiadający wiedzę na temat jego podawania. Stosowanie produktu ENTONOX powinno odbywać się jedynie pod nadzorem i zgodnie z instrukcjami przez personel zaznajomiony z urządzeniem i jego działaniem. ENTONOX powinien być stosowany jedynie, jeśli istnieje możliwość podawania tlenu medycznego i dostępny jest gotowy sprzęt reanimacyjny.

W idealnych warunkach maskę, przez którą podawany jest ENTONOX, powinien trzymać pacjent. Pacjenta należy poinstruować, aby trzymał maskę wokół ust i oddychał normalnie. Jest to dodatkowy środek bezpieczeństwa w celu zmniejszenia ryzyka przedawkowania. Jeśli z jakiegokolwiek powodu pacjent otrzyma więcej produktu ENTONOX niż to potrzebne i dojdzie do zaburzeń świadomości, pacjent upuści maskę i przerwie podawanie leku. Przez wdychanie otaczającego powietrza działanie produktu ENTONOX szybko zaniknie i pacjent odzyska świadomość.

W zasadzie, ENTONOX powinien być stosowany u pacjentów zdolnych do zrozumienia i stosowania się do instrukcji dotyczących sposobu posługiwania się urządzeniem i maską. Z powodu zwiększonego ryzyka znacznej sedacji i utraty świadomości taka forma podawania powinna jednak mieć miejsce jedynie w kontrolowanych warunkach. Stały przepływ gazu powinien być stosowany jedynie w obecności wyszkolonego personelu z dostępnym sprzętem do opanowania skutków nasilonej sedacji lub ograniczenia świadomości. Należy brać pod uwagę potencjalne ryzyko zahamowania obronnych odruchów dróg oddechowych i należy być przygotowanym do zabezpieczenia dróg oddechowych i wspomagania wentylacji zawsze, jeśli stosuje się ciągły przepływ gazu.

Po zakończeniu podawania należy pozwolić pacjentowi wybudzić się w spokojnych i kontrolowanych warunkach przez około 5 minut lub do czasu aż stopień orientacji i świadomości pacjenta będzie satysfakcjonujący.

U pacjentów, u których nie występują czynniki ryzyka, ENTONOX może być podawany przez okres do 6 godzin bez kontrolowania morfologii krwi (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

U dzieci lub innych pacjentów, którzy nie są w stanie zrozumieć i wykonać instrukcji, ENTONOX może być podawany pod nadzorem kompetentnego personelu medycznego, który może pomóc utrzymać maskę w odpowiednim miejscu i aktywnie kontrolować podawanie. W takich wypadkach ENTONOX może być podawany przy stałym przepływie gazu.

4.3 Przeciwwskazania

Z powodu zwiększonej zdolności podtlenku azotu do dyfuzji, w czasie wdychania produktu ENTONOX, pęcherzyki gazu (zatory gazowe) i przestrzenie wypełnione gazem mogą ulegać powiększeniu. Dlatego ENTONOX jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

- U pacjentów z objawami podmiotowymi lub przedmiotowymi odmy opłucnowej, odmy osierdziejowej, ciężkiej rozedmy, zatorów gazowych lub urazów głowy.
- Po głębokim nurkowaniu z ryzykiem choroby dekompresyjnej (pęcherzyki azotu).

- Po pomostowaniu naczyń płucnych z krążeniem pozaustrojowym lub pomostowaniu aortalno-więńcowym bez zastosowania krążenia pozaustrojowego.
- U pacjentów poddawanych w ostatnim czasie dogałkowym wstrzyknięciom gazu (np. SF₆, C₃F₈) do czasu, gdy wspomniany gaz nie zostanie w pełni wchłonięty, ponieważ objętość gazu może spowodować wzrost ciśnienia lub objętości i w rezultacie doprowadzić do utraty wzroku.
- U pacjentów z niedrożnością przewodu pokarmowego.

ENTONOX jest również przeciwwskazany:

- U pacjentów z niewydolnością serca lub zaburzeniami czynności serca (np. po operacji kardiochirurgicznej), w celu uniknięcia ryzyka dalszego pogorszenia czynności serca.
- U pacjentów z przetrwałymi objawami splątania, zmianami funkcji poznawczych lub wykazujących jakiegokolwiek inne objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, gdyż podtlenek azotu może powodować dalsze podwyższenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego.
- U pacjentów z ograniczoną świadomością lub pogorszoną zdolnością do współpracy i wykonywania poleceń z powodu ryzyka, że dodatkowa sedacja wywołana podtlenkiem azotu może wpływać na naturalne odruchy obronne.
- U pacjentów, u których występuje niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego oraz z genetycznymi zaburzeniami tego systemu.
- U pacjentów z urazami twarzy, jeśli stosowanie maski twarzowej może stwarzać trudności lub niebezpieczeństwo.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania ciągłego przepływu mieszaniny gazów należy brać pod uwagę ryzyko znacznej sedacji, utraty przytomności i wpływu na odruchy obronne (ryzyko zarzucania treści żołądkowej i aspiracji do dróg oddechowych).

Podtlenek azotu może dyfundować do jam wypełnionych powietrzem. Z tego powodu ENTONOX może spowodować zwiększenie ciśnienia w uchu środkowym, jak i w innych jamach wypełnionych gazem.

U pacjentów przyjmujących inne leki działające ośrodkowo np. pochodne morfiny i(lub) benzodiazepiny, jednoczesne podawanie produktu ENTONOX może powodować nasiloną sedację i w konsekwencji wpływać na oddychanie, krążenie i odruchy obronne. Jeśli ENTONOX ma być stosowany u takich pacjentów, powinno to mieć miejsce pod nadzorem odpowiednio wyszkolonego personelu (patrz 4.5).

ENTONOX powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z upośledzoną wrażliwością/funkcją chemoreceptorów (np. przy POChP - przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc) z powodu stosunkowo dużej zawartości (50 % objętości) tlenu. Wdychanie dużych dawek tlenu może u takich pacjentów spowodować depresję oddechową i wzrost PaCO₂.

Po zaprzestaniu podawania produktu ENTONOX, podtlenek azotu szybko dyfunduje z krwi do pęcherzyków płucnych. Z powodu gwałtownego efektu wypłukania może dojść do zmniejszenia pęcherzykowego stężenia tlenu i hipoksji dyfuzyjnej. Można temu zapobiec poprzez podawanie tlenu medycznego.

Po zaprzestaniu podawania produktu ENTONOX pacjent powinien dochodzić do siebie pod odpowiednim nadzorem do czasu ustąpienia potencjalnego ryzyka wynikającego ze stosowania produktu ENTONOX i odzyskania pełnej świadomości. Wybudzenie pacjenta powinno mieć miejsce w obecności personelu medycznego.

Działanie na syntezę DNA jest jednym z prawdopodobnych powodów wpływu podtlenku azotu na hemopoezę i uszkodzenie płodu obserwowane w badaniach nad zwierzętami.

Narażenie zawodowe, zanieczyszczenie powietrza w otoczeniu

Opisywano zmniejszenie płodności u personelu medycznego i paramedycznego po powtarzanej ekspozycji na podtlenek azotu w niewłaściwie wentylowanych pomieszczeniach. Nie jest obecnie możliwe potwierdzenie lub wykluczenie istnienia jakiegokolwiek związku przyczynowego pomiędzy tymi przypadkami a narażeniem na podtlenek azotu.

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

Pomieszczenia, w których stosowany jest ENTONOX 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)), średniej wartości w czasie dnia roboczego i NDSch (Największe dopuszczalne stężenie chwilowe (w miejscu pracy)), średniej wartości podczas krótkotrwałej ekspozycji.

Należy zasięgnąć informacji na temat ewentualnego nadużywania leków.

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

Podtlenek azotu może wpływać na metabolizm witaminy B₁₂ i kwasu foliowego. Z tego powodu ENTONOX powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z grupy ryzyka, np. pacjentów ze zmniejszoną podażą lub wchłanianiem witaminy B₁₂ i (lub) kwasu foliowego lub genetycznym zaburzeniem systemu enzymatycznego zaangażowanego w metabolizm tych witamin, jak również u pacjentów z upośledzoną odpornością. Jeśli to konieczne, należy rozważyć leczenie substytucyjne witaminą B₁₂ i (lub) kwasem foliowym.

Mieszanina gazów powinna być przechowywana i stosowana jedynie w przestrzeniach / pomieszczeniach, w których temperatura wynosi powyżej -5°C. Przy niższych temperaturach mieszanina gazów może ulec rozdzieleniu, co może spowodować podanie hipooksemicznej mieszaniny gazów.

Dzieci i młodzież

ENTONOX może być stosowany u dzieci, które są w stanie wykonywać polecenia dotyczące używania urządzenia. W leczeniu młodszych dzieci, które nie są w stanie postępować według poleceń konieczne może być stosowanie ciągłego przepływu gazu.

Ciągły przepływ gazu powinien być prowadzony przez personel medyczny wyszkolony w stosowaniu gazu z dostępnym wyposażeniem do zabezpieczenia dróg oddechowych i zapewnienia wspomaganie oddychania. (patrz również 4.2.)

Ciągłe podawanie przez okres dłuższy niż 6 godzin powinno być stosowane z ostrożnością z powodu potencjalnego ryzyka klinicznych objawów hamującego wpływu na syntezę metioniny.

Przedłużonemu ciągłemu lub powtórnemu stosowaniu powinno towarzyszyć monitorowanie parametrów hematologicznych w celu zmniejszenia ryzyka potencjalnych działań niepożądanych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia z innymi produktami leczniczymi

Podtlenek azotu, składnik produktu ENTONOX wchodzi w interakcje w sposób addytywny z anestetykami wziewnymi i(lub) substancjami czynnymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy (np. opiatami, benzodiazepinami i innymi środkami psychomimetycznymi). Jeśli używa się jednocześnie leków działających na ośrodkowy układ nerwowy, należy brać pod uwagę ryzyko głębokiej sedacji i zahamowania odruchów obronnych. (patrz 4.4)

ENTONOX nasila hamujące działanie metotreksatu na syntetazę metioniny i metabolizm kwasu foliowego.

Toksyczne działanie na płuca związane z substancjami czynnymi, takimi jak bleomycyna, amiodaron i furadantin lub antybiotyki o podobnym działaniu może być nasilane przez wdychanie tlenu w dużym stężeniu.

Inne interakcje:

Podtlenek azotu, składnik produktu ENTONOX powoduje inaktywację witaminy B₁₂ (kofaktora syntetazy metioniny), co interferuje z metabolizmem kwasu foliowego. Z tego powodu synteza DNA jest upośledzona po długotrwałym podawaniu podtlenku azotu. Zaburzenia te mogą powodować zmiany megaloblastyczne w szpiku kostnym i być może polineuropatię i(lub) podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego (patrz 4.8). Dlatego podawanie produktu ENTONOX powinno być ograniczone w czasie (patrz również 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Duża ilość danych o kobietach w ciąży narażonych na jednokrotne podanie podtlenku azotu w trakcie pierwszego trymestru (więcej niż 1000 przypadków) wskazuje na brak toksyczności powodującej wady rozwojowe. Co więcej, nie stwierdzono toksyczności płodów i noworodków, którą można by przypisać ekspozycji na podtlenek azotu podczas ciąży. W związku z tym, podtlenek azotu może być stosowany w okresie ciąży, jeśli jest to klinicznie wskazane.

W rzadkich przypadkach podtlenek azotu może wywołać depresję oddechową u noworodków. Gdy podtlenek azotu jest stosowany w okresie okołoporodowym, noworodki powinny być monitorowane w kierunku depresji oddechowej, a także pod kątem innych, możliwych działań niepożądanych (patrz sekcje 4.4 i 4.8).

Nie zaobserwowano działań niepożądanych u płodów kobiet zawodowo narażonych na długotrwałe wdychanie podtlenku azotu w czasie ciąży, jeśli zainstalowano odpowiedni system odciągu lub wentylacji. W przypadku braku ww. systemów, odnotowano wzrost poronień i wad rozwojowych. Doniesienia te są wątpliwe z powodu uchybień w metodologii oraz warunków ekspozycji, a w kolejnych badaniach, po wdrożeniu odpowiednich systemów, odnotowano brak ryzyka (patrz sekcja 4.4 odnośnie konieczności zastosowania odpowiedniego systemu odciągu lub wentylacji).

Karmienie piersią

Pomimo braku dostępnych danych nt. wydalania podtlenku azotu poprzez mleko ludzkie, bazując na jego szybkiej eliminacji z krążenia poprzez wymianę płucną oraz słabą rozpuszczalność we krwi i tkankach, znaczące spożycie wraz z mlekiem przez niemowlę jest mało prawdopodobne. Przerwanie karmienia piersią nie jest wymagane po krótkotrwałym użyciu. Wobec tego podtlenek azotu może być używany podczas laktacji, ale nie powinien być używany w trakcie karmienia piersią.

Płodność

Potencjalny wpływ dawek klinicznych produktu ENTONOX na płodność pacjentek jest nieznan. Brak dostępnych danych (patrz też punkt 5.3).

Potencjalne ryzyko związane z przewlekłym narażeniem w miejscu pracy nie jest wykluczone (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podtlenek azotu zawarty w produkcie ENTONOX ma wpływ na funkcje poznawcze i psychomotoryczne.

Po krótkiej inhalacji jako jedyny czynnik jest szybko usuwany z organizmu, a negatywne skutki psychometryczne są rzadko obserwowane i ustają po 20 minutach od zaprzestania podawania leku, lecz jego wpływ na możliwości poznawcze może utrzymywać się przez kilka godzin.

Jeśli ENTONOX jest stosowany jako jedyny środek przeciwbólowy/uspokajający, prowadzenie pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych nie jest zalecane przez co najmniej 30 minut po zaprzestaniu jego podawania i dopóki przeszkolony personel medyczny nie stwierdzi, że pacjent powrócił do pełnej sprawności.

4.8 Działania niepożądane

Wymienione działania niepożądane pochodzą z ogólnodostępnego naukowego piśmiennictwa medycznego i porejestacyjnych badań bezpieczeństwa.

Po przedłużonym lub powtarzanym narażeniu na ENTONOX opisywano niedokrwistość megaloblastyczną i leukopenię. Działania na układ nerwowy, takie jak polineuropatia i mielopatia, były opisywane po wyjątkowo dużej i częstej ekspozycji. W przypadku podejrzanego lub stwierdzonego niedoboru witaminy B₁₂, lub gdy występują objawy zgodne z obrazem zaburzeń syntetazy metioniny, powinna zostać zastosowana terapia polegająca na uzupełnianiu niedoborów witamin grupy B, w celu minimalizacji objawów/działań niepożądanych związanych z inhibicją syntetazy metioniny takich jak, leukopenia, niedokrwistość megaloblastyczna, mielopatia i polineuropatia.

Należy rozważyć zastosowanie innego leczenia przeciwbólowego u pacjentów z niedoborem witaminy B₁₂ i kwasu foliowego.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt częste (≥1/1 000 do 1/100)	Rzadkie (≥1/10 000 do 1/1000)	Bardzo rzadkie (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	-	-	-	Niedokrwistość megaloblastyczna, leukopenia
Zaburzenia psychiczne	-	Euforia	-	-	-	Psychoza, splątanie, lęk, uzależnienie

Zaburzenia układu nerwowego	-	Zawroty głowy, uczucie zmniejszonego kontaktu z otoczeniem (zamroczenia)	Silne zmęczenie	-	Niedowład kończyn dolnych	Ból głowy, mieloneuropatia, neuropatia, podostre zwyrodnienie rdzenia kręgowego, uogólnione napady padaczkowe
Zaburzenia ucha i błędnika:	-	-	Uczucie ciśnienia w uchu środkowym	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Nudności, wymioty	Wzdęcia, zwiększenie ilości gazu w jelitach	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	-	-	-	Depresja oddechowa

Dzieci i młodzież

Nie są znane inne niż występujące u dorosłych działania niepożądane w populacji pediatrycznej.

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 krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu 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
Strona internetowa e-mail: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ponieważ podczas podawania mieszaniny gazów wymagany jest udział pacjenta, ryzyko przedawkowania jest bardzo małe.

Jeśli w czasie stosowania produktu ENTONOX pacjent wykazuje objawy ograniczenia świadomości, nie odpowiada lub odpowiada nieadekwatnie na polecenia lub też wykazuje jakies inne objawy głębokiej sedacji, należy natychmiast zatrzymać podawanie. Pacjent nie powinien otrzymywać produktu ENTONOX do czasu odzyskania pełnej świadomości.

Jeśli w trakcie stosowania produktu ENTONOX u pacjenta pojawi się sinica, leczenie musi zostać natychmiast przerwane i należy podać czysty tlen medyczny, może być wymagane wspomaganie wentylacji.

Po wyjątkowo długich inhalacjach zaobserwowano odwracalne neurologiczne objawy toksyczności i megaloblastyczne zmiany szpiku kostnego.

Przedawkowanie podtlenku azotu lub podanie hipoksemicznej mieszaniny gazów może mieć miejsce, jeśli urządzenie jest narażone na niską temperaturę, poniżej -5°C. Może to powodować rozdzielanie

mieszaniny gazów i w konsekwencji urządzenie może dostarczyć podtlenek azotu w nadmierne dużym stężeniu powodując ryzyko podania hipoksemicznej mieszaniny gazów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki znieczulające stosowane ogólnie, kod ATC N01AX63

Podtlenek azotu w stężeniu 50% ma działanie przeciwbólowe, podnosi próg odczuwania bólu spowodowanego różnymi bodźcami. Intensywność działania przeciwbólowego zależy głównie od stanu psychicznego pacjenta. Przy tym stężeniu (50%), podtlenek azotu ma ograniczony efekt anestetyczny. Przy tym stężeniu podtlenek azotu zapewnia działanie sedatywne i uspokajające, lecz pacjent pozostaje przytomny, jest łatwy do wybudzenia, jednak w pewnym stopniu traci kontakt z otoczeniem.

50% stężenie tlenu (ponad dwa razy większe niż w otaczającym powietrzu) zapewnia dobre utlenowanie i optymalne wysycenie hemoglobiny tlenem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zarówno wychwyty, jak i eliminacja podtlenku azotu zachodzi wyłącznie w płucach. Z powodu małej rozpuszczalności podtlenku azotu we krwi i innych tkankach, wysycenie zarówno krwi, jak i organów docelowych (ośrodkowy układ nerwowy) jest osiągnięte szybko. Te właściwości fizyko-chemiczne wyjaśniają szybki początek działania przeciwbólowego i fakt szybkiego ustępowania analgezji po zaprzestaniu podawania. Gaz jest eliminowany wyłącznie poprzez oddychanie. Podtlenek azotu nie jest metabolizowany w organizmie człowieka.

Szybka dyfuzja podtlenku azotu zarówno z gazu, jak i do krwi wyjaśnia pewne przeciwwskazania i środki ostrożności, które należy brać pod uwagę przy stosowaniu produktu ENTONOX.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podtlenek azotu

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wykazano, że długotrwała stała ekspozycja na 15 do 50% podtlenek azotu wywołuje neuropatię u rudawek (z rodziny nietoperzy), świń i małp.

Teratogenne działanie podtlenku azotu obserwowano u szczurów po przewlekłym narażeniu na stężenia większe niż 500 ppm.

U ciężarnych szczurów narażonych na działanie 50 do 75% podtlenku azotu przez 24 godziny każdego dnia między 6 a 12 dniem ciąży stwierdzano większą częstość występowania utraty ciąży i wad wrodzonych żeber i kręgosłupa.

Badania na gryzoniach wykazały niekorzystny wpływ na narządy rozrodcze. Długotrwałe narażenie na śladowe stężenia podtlenku azotu ($\leq 1\%$) w sposób niekorzystny wpłynęło na płodność u samców i samic szczurów (niewielka dawka to relatywnie niewielki wzrost resorpcji i spadek liczby żywych urodzeń).

Nie zaobserwowano wpływu na króliki ani myszy.

Wyżej opisane działania niepożądane zaobserwowano przy wysokich ciągłych dawkach, które nie są reprezentatywne dla krótkotrwałego klinicznego użycia podtlenku azotu u ludzi.

Tlen

Dane niekliniczne nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. Niekorzystne działania obserwowano w badaniach nieklinicznych jedynie po stosowaniu tlenu w stężeniu przewyższającym 50%.

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego
Nie przechowywać w temperaturze poniżej -5°C.

W przypadku podejrzenia, że ENTONOX był przechowywany w zbyt niskiej temperaturze, butle należy przechowywać w pozycji poziomej w temperaturze powyżej +10°C przez co najmniej 48 godzin przed użyciem.

Warunki przechowywania butli z gazem i sprężonych gazów
Kontakt z materiałami łatwopalnymi może spowodować pożar.
Opary mogą powodować senność i zawroty głowy.
Przechowywać z dala od materiałów łatwopalnych.
Stosować jedynie w dobrze wentylowanych pomieszczeniach.
Nie palić. Nie wystawiać na działanie wysokich temperatur.
Jeśli istnieje ryzyko pożaru – przenieść w bezpieczne miejsce.
Utrzymywać butlę w czystości, suchą, nie stosować olejów i smarów.
Butle przechowywać w zamkniętym pomieszczeniu przeznaczonym dla gazów medycznych.
Upewnić się, że butla nie zostanie przewrócona lub upuszczona.
Przechowywać i transportować z zamkniętymi zaworami.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ramiona butli z gazem oznakowane biało-niebiesko (tlen/podtlenek azotu). Korpus butli z gazem jest biały (gaz medyczny).

Stalowa butla gazowa, ciśnienie napełniania 138 bar.

2,5 litrowa stalowa butla gazowa z zaworem zamykającym i ciśnieniem napełniania 138 bar.
5 litrowa stalowa butla gazowa z zaworem zamykającym i ciśnieniem napełniania 138 bar

Aluminiowa butla gazowa, ciśnienie napełniania 170 bar:

2 litrowa aluminiowa butla gazowa z zaworem zamykającym ze zintegrowanym regulatorem ciśnienia i przepływomierzem, ciśnienie napełniania 170 bar.
2 litrowa aluminiowa butla gazowa z zaworem zamykającym ze zintegrowanym regulatorem ciśnienia, ciśnienie napełniania 170 bar.

5 litrowa aluminiowa butla gazowa z zaworem zamykającym ze zintegrowanym regulatorem ciśnienia i przepływomierzem, ciśnienie napełniania 170 bar.
5 litrowa aluminiowa butla gazowa z zaworem zamykającym ze zintegrowanym regulatorem ciśnienia, ciśnienie napełniania 170 bar.

10 litrowa aluminiowa butla gazowa z zaworem zamykającym ze zintegrowanym regulatorem ciśnienia i przepływomierzem, ciśnienie napełniania 170 bar.

10 litrowa aluminiowa butla gazowa z zaworem zamykającym ze zintegrowanym regulatorem ciśnienia, ciśnienie napełniania 170 bar.

Butle napełniane do 138/170 bar dostarczają około X litrów gazu przy ciśnieniu atmosferycznym i w temperaturze 15 °C zgodnie z poniższą tabelą:

Rozmiar butli w litrach	2 (170 bar)	2,5 (138 bar)	5 (138 bar)	5 (170 bar)	10 (170 bar)
Objętość gazu w litrach	560	550	1100	1400	2800

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ogólne

Gazy medyczne mogą być używane jedynie w celach leczniczych.

Różne rodzaje gazów muszą być od siebie oddzielone. Butle pełne i puste muszą być przechowywane oddzielnie.

Nigdy nie należy używać olejów i smarów, nawet jeśli zawór butli trudno się obraca lub trudno podłączyć regulator. Zawór i towarzyszący osprzęt należy obsługiwać czystymi, nienatłuszczonymi (np. kremem do rąk) rękoma.

W razie pożaru lub jeśli urządzenie nie jest używane, należy je zamknąć. W razie ryzyka pożaru przenieść w bezpieczne miejsce.

Należy używać jedynie standardowego wyposażenia przeznaczonego do mieszanki gazów 50% N₂O / 50% O₂.

Przed rozpoczęciem użytkowania należy sprawdzić, czy butle są zapieczętowane.

Przygotowanie przed użyciem

Przed użyciem należy usunąć pieczęć i ochronną nasadkę z zaworu.

Należy sprawdzić, czy szybkie złącze jest czyste i że połączenia są w dobrym stanie.

Zawór butli należy otwierać powoli – przynajmniej pół obrotu.

W przypadku wycieku należy zamknąć zawór. Jeśli butla nadal przecieka, należy opróżnić butlę na świeżym powietrzu. Wadliwe butle należy oznaczyć, umieścić w miejscu przeznaczonym na urządzenia do reklamacji i zwrócić do dostawcy.

Butle z zaworem LIV mają wbudowany regulator ciśnienia w zaworze. Dlatego nie jest potrzebny oddzielny regulator. Zawór LIV posiada szybkie złącze do podłączenia maski “na żądanie”, ale również oddzielną końcówkę do ciągłego przepływu gazu, w której przepływ może być regulowany w zakresie 0-15 litrów/minutę.

Używanie butli gazowej

Duże butle gazowe muszą być transportowane za pomocą odpowiedniego typu wózków na butle.

Należy szczególnie zadbać, aby przez nieuwagę urządzenia łączące nie uległy obluźnieniu.

Palenie i używanie otwartego ognia w pomieszczeniach, w których ma miejsce leczenie za pomocą produktu ENTONOX jest surowo zabronione.

Kiedy butla jest używana, musi być umocowana w odpowiednim wsporniku.

Należy rozważyć wymianę butli, kiedy ciśnienie w butli spadnie do poziomu, kiedy wskaźnik na zaworze znajdzie się na żółtym polu.

Kiedy w butli pozostanie mała ilość gazu, zawór musi zostać zamknięty. Ważne jest, aby w butli pozostało niewielkie ciśnienie, aby zapobiec dostaniu się zanieczyszczeń.

Po wykorzystaniu butli zawór musi zostać zamknięty ręcznie „do oporu”. Należy usunąć ciśnienie z regulatora lub złącza.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Linde Sverige AB
Rättarvägen 3
16968 Solna
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16433 (wydane przez Prezesa URPLW MiPB)
Kategoria dostępności Rp.

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

09/02/2010, 2015/07/24

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.05.2020