

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Medicinski didušikov oksid SOL 100 % medicinski plin, utekočinjeni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

100 % v/v didušikov oksid (N₂O)

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Medicinski plin, utekočinjeni
Brezbarven inhalacijski plin s sladkastim vonjem

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravilo Medicinski didušikov oksid SOL v ekvimolarni koncentraciji s kisikom (50 % v/v didušikovega oksida in 50 % v/v kisika) je indicirano za zdravljenje kratkotrajnih bolečinskih stanj blage ali srednje jakosti, ko sta potrebna hiter nastop in hitra prekinitve analgetičnega učinka, pri odraslih in otrocih, starejših od enega meseca.
- Zdravilo Medicinski didušikov oksid SOL se uporablja kot osnovni anestetik v kombinaciji z inhalacijskimi anestetiki ali intravenskimi anestetiki pri odraslih in otrocih od enega meseca starosti naprej. Medicinski kisik se doda v koncentraciji vsaj 21 % v/v.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Analgezija

Z uporabo zdravila Medicinski didušikov oksid SOL v ekvimolarni mešanici s kisikom je potrebno začeti tik preden je potreben želeni analgetični učinek. Analgetični učinek je opazen po 4-5 vdihih in doseže maksimum v 2-3 minutah. Z uporabo zdravila Medicinski didušikov oksid SOL je potrebno nadaljevati tekom celotnega trajanja bolečega posega ali dokler je potreben analgetični učinek. Po prekinitvi uporabe/vdihavanja učinki izzvenijo hitro, v nekaj minutah.

Glede na individualno odzivanje na bolečino pri pacientih bo morda potrebna uporaba dodatnih analgetikov.

Didušikovega oksida kot analgetika v ekvimolarni mešanici s kisikom ni dovoljeno dajati dlje kot 1 uro neprekinjeno in ga ni dovoljeno uporabljati več kot 15 dni zapored.

Anestezija

Didušikov oksid deluje kot osnovni anestetik za vzpostavitev anestezije. Sam didušikov oksid z največjo dovoljeno koncentracijo 79 % v/v ne more povzročiti anestezije. V kombinaciji z drugimi inhalacijskimi anestetiki didušikov oksid pospešuje absorpcijo obeh inhalacijskih

anestetikov s pomočjo učinka, znanega kot »učinek drugega plina«. Indukcijski čas znaša 2–5 minut.

Koncentracija didušikovega oksida med indukcijsko fazo znaša največ 79 % v/v. Po indukcijski fazi količina didušikovega oksida, potrebna za delovanje kot osnovni anestetik, znaša od 50 do 70 % v/v z dodatkom medicinskega kisika. Količina drugega potrebnega inhalacijskega anestetika se zmanjša za približno 1 % njegove minimalne alveolarne koncentracije (MAC-“*minimal alveolar concentration*”) za vsak 1 % prostornine inhaliranega didušikovega oksida. Informacije o vzdrževalnih odmerkih didušikovega oksida in dodatnih inhalacijskih anestetikih najdete v ustreznih podatkih o zdravilu.

V primeru kombinacije z intravenskim anestetikom je treba vnaprej izračunati in uporabiti zmanjšani odmerek intravenskega anestetika na podlagi teoretične vrednosti minimalne alveolarne koncentracije didušikovega oksida (približno 105 % v/v). Koncentracija inhaliranega didušikovega oksida ne sme presegati 70 % v/v in jo je treba glede na klinične parametre po potrebi zmanjšati.

Neprekinjena izpostavljenost (> 24 ur) didušikovemu oksidu zveča tveganje za pojav depresije kostnega mozga.

V primeru prekomernega odmerka je treba koncentracijo kisika zvečati (glejte poglavje 4.9).

Način uporabe

Za inhaliranje.

Didušikov oksid se daje samo v mešanici z vsaj 21 % kisika ter z uporabo ustrezne opreme in dobro prilagajajoče se anestezijske maske.

Didušikov oksid sme dajati le ustrezno usposobljeno osebje v skladu z lokalnimi smernicami. Didušikov oksid se sme uporabljati le, če je na voljo ustrezna oprema, ki omogoča takojšnje odprtje dihalnih poti in, če je potrebno, začetek kardiopulmonalnega oživljanja v sili.

Zdravilo mora dajati ustrezno usposobljeno osebje v dobro prezračenih prostorih, npr. z uporabo sistema za izsesavanje plinov in dvojne anestezijske maske. Uporaba dvojne nosne maske je priporočljiva pri zobni kirurgiji. V reševalnih vozilih je lahko oprema za dajanje priključena na sistem za odvajanje plina ali pa je mogoče uporabiti dvojno masko ali masko za brado. Pri tem je treba upoštevati veljavne smernice za varnost in zdravje pri delu ter zakonodajo, ki urejajo uporabo didušikovega oksida, zlasti pri nosečem osebju.

Ob uporabi didušikovega oksida zunaj operacijske dvorane obstaja povečano tveganje za izgubo zavesti ali komo. V takšnih okoliščinah je uporaba didušikovega oksida kot analgetika dovoljena samo v ekvimolarni koncentraciji s 50 % kisika. Uporabljena oprema mora onemogočati odmerjanje mešanic z več kot 50 % didušikovega oksida.

Pediatrična populacija

Podatki glede uporabe didušikovega oksida pri novorojenčkih so omejeni in ne podpirajo njegove uporabe pri novorojenčkih (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Bolniki, pri katerih je indicirana ventilacija s 100-odstotnim medicinskim kisikom.
- Po kardiopulmonalnem obvodu s priključkom na napravo za zunajtelesni krvni obtok ali po koronarnem obvodu brez priključka na napravo za zunajtelesni krvni obtok;
- Za lajšanje bolečin pri bolnikih z zmanjšano zavestjo ali poslabšano sposobnostjo sodelovanja in sledenja navodilom zaradi tveganja, da bi nadaljnja sedacija z didušikovým oksidom lahko vplivala na naravne zaščitne reflekse.
- Stanja, povezana s telesnimi votlinami, ki vsebujejo plin (pnevmotoraks, bulozni emfizem, kesonska ali dekompresijska bolezen, prosti zrak v trebuhu).
- Intrakranialna hipertenzija.
- Akutna intestinalna obstrukcija.
- Poškodbe obraza na predelu, kjer je nameščena maska.
- Po injekciji intraokularnega plina (SF_6 , C_3F_8) zaradi tveganja za nadaljnje širjenje plinskih mehurčkov, ki lahko povzročijo slepoto.
- Pri pacientih z diagnosticiranim, vendar nezdravljenim pomanjkanjem vitamina B_{12} ali pomanjkanjem folne kisline (tudi v zgodnji nosečnosti) ali z diagnosticirano gensko motnjo encimskega sistema, ki je vključen v presnovo teh vitaminov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dušik je zaradi velikih koncentracij didušikovega oksida, ki se navadno uporablja za indukcijo, pred dajanjem treba odstraniti iz opreme za odmerjanje. Bolnika je treba hkrati hiperventilirati s kisikom.

Delež kisika v inhalirani plinski mešanici (FiO_2) mora med indukcijsko fazo znašati vsaj 21 %. V praksi 30-odstotna koncentracija navadno predstavlja spodnjo mejo. Delež inhaliranega kisika je mogoče po potrebi zvečati na 100 %. Tlak kisika mora znašati več kot 8,0 kPa ali 60 mmHg, nasičenost hemoglobina s kisikom pa > 90 %. Obvezno je redno spremljanje z merjenjem tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2) ali pulzno oksimetrijo (merjenjem nasičenosti kisika v arterijski krvi (SpO_2)) in klinično oceno. Namen tega je doseči najmanjšo možno učinkovito koncentracijo kisika v inhaliranem zraku pri posameznem bolniku.

Ob nepričakovanem pojavu cianoze med anestezijo, ko naprava dovaja kisik in didušikov oksid, je treba najprej zaustaviti dovajanje didušikovega oksida.

Če cianoza kmalu ne izzveni, je treba bolnika ventilirati z vrečko, napolnjeno z zrakom. Če se cianoza pojavi znova, je treba anestezijo prekiniti in analizirati pline, ki se dovajajo skozi razbremenilne ventile.

Po prekinitvi dovajanja mešanice didušikovega oksida/kisika se lahko zaradi izločanja didušikovega oksida iz telesa v pljuča pojavi hipoksija. Po prekinitvi dovajanja didušikovega oksida je priporočljiva začasna ventilacija pljuč s 100-odstotnim medicinskim kisikom. Tlak kisika in nasičenost s kisikom je treba spremljati še 15 minut po končanem dovajanju didušikovega oksida.

Večkratno dajanje didušikovega oksida ali izpostavljenost didušikovemu oksidu lahko povzroči zasvojenost. Previdnost je potrebna pri bolnikih z znano anamnezo zlorabe snovi in pri zdravstvenih delavcih s poklicno izpostavljenostjo didušikovemu oksidu.

Več kot 6-urno neprekinjeno dajanje je treba izvajati previdno zaradi možnega tveganja za klinične manifestacije (npr. megaloblastnih sprememb v kostnem mozgu, mielonevropatije in subakutne kombinirane degeneracije hrbtenjače) zaradi zaviralnega učinka na metionin sintazo.

Didušikov oksid povzroča inaktivacijo vitamina B₁₂, ki je kofaktor metionin sintaze. Dolgotrajno dajanje didušikovega oksida posledično ovira presnovo folata in zmanjšuje sintezo DNK. Dolgotrajna ali pogosta uporaba didušikovega oksida lahko povzroči megaloblastne spremembe kostnega mozga, mielonevropatijo in subakutno kombinirano degeneracijo hrbtenjače. Didušikovega oksida se ne sme dajati brez natančnega kliničnega nadzora in hematološkega spremljanja. V takih primerih se je treba posvetovati s hematologom.

Hematološka ocena mora vključevati oceno megaloblastnih sprememb v eritrocitih in hipersegmentacije nevtrofilcev. Nevrološka toksičnost se lahko pojavi brez anemije ali makrocitoze in pri ravneh vitamina B₁₂ v okviru normalnih vrednosti. Pri bolnikih z nediagnosticsiranim subkliničnim pomanjkanjem vitamina B₁₂ se je nevrološka toksičnost pojavila po eni sami izpostavitvi didušikovemu oksidu med anestezijo.

Spremljanje megaloblastne anemije in hipersegmentacije nevtrofilcev je priporočeno pri slabo prehranjenih bolnikih in bolnikih s slabim zdravstvenim stanjem.

Didušikov oksid ima sinergistične učinke na presnovo folatov, kadar ga dajemo z metotreksatom (MTX), kar lahko poslabša toleranco na MTX. Pri bolnikih, ki uporabljajo MTX, se svetuje uporabo alternativnih možnosti zdravljenja namesto didušikovega oksida.

Zaradi vsebnosti didušikovega oksida lahko Medicinski didušikov oksid SOL poveča tlak v srednjem ušesu in drugih z zrakom napolnjenih votlinah (glejte tudi poglavje 4.3).

Didušikov oksid je treba dajati še posebej previdno v naslednjih primerih:

- Dajanje didušikovega oksida lahko zviša tlak v balončku pri trahealni intubaciji.
- Pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali srčno disfunkcijo (npr. po operaciji srca), da bi se izognili tveganju nadaljnega poslabšanja delovanja srca.
- Bolniki, ki trpijo za hipovolemijo zaradi šoka ali srčnega popuščanja (hude hipotenzije).
- Bolniki s perniciozno anemijo, Crohnovo boleznijo ali vegetarijanci.
- Bolniki, ki se zdravijo z bleomicinom, ker se lahko zaradi povečane koncentracije kisika med uporabo inhalacijskih anestetikov za sedacijo pojavi povečano tveganje za pulmonalno toksičnost.
- Srpastocelična anemija.
- Med porodom, kjer hkratio dajanje didušikovega oksida in opiatov ni priporočljivo, ker lahko povzroči izgubo zavesti.
- Po intraokularni injekciji mora za preprečitev tveganja za pojav težav z vidom preteči dovolj časa.
- Hkratna uporaba benzodiazepinov proti tesnobi, povezani z zobozdravstvenimi posegi, saj bi se lahko pojavila izguba zavesti.

- Zlasti med anestezijo s sevofluranom pri bolnikih z zmanjšano avtoreglativno rezervo in pri nevrokirurških posegih lahko pride do povečanja možganskega krvnega pretoka ter zmanjšanja krvnega tlaka, ventilacije in srčnega utripa.

Didušikov oksid je brezbarven plin z rahlo sladkim vonjem. Ni strupen ali vnetljiv, vendar je gorljiv. Je težji od zraka in se kopiči na nižje ležečih mestih.

Pri uporabi didušikovega oksida nekaj plina, ki ga bolnik izdiha, uide v okoliški zrak. Uporaba dvojne anestezijske maske in zadostna hitrost ventilacije (20-krat/uro) bi morali zadoščati za zagotovitev povprečne koncentracije pod določeno vrednostjo MAC (MAC-“*maximal allowable concentration*”, največja dovoljena koncentracija, 50 ppm ali 152 mg/m³). Pri zdravstvenem in reševalnem osebju so bili po ponavljajoči se izpostavljenosti didušikovemu oksidu v slabo prezračevanih prostorih ugotovljeni primeri zmanjšane plodnosti in kongenitalnih motenj. Največji vpliv pri tem naj bi imela zlasti največja izpostavljenost nosečnic v drugem in tretjem mesecu po zadnji menstruaciji. Če se največji izpostavljenosti v tem obdobju ni mogoče izogniti, takšno osebje ne sme delati v prostorih, kjer se lahko pojavi takšna največja izpostavljenost. Pomembno je, da vsebnost didušikovega oksida v zraku v prostoru ostane čim nižja in precej pod mejno vrednostjo, določeno na nacionalnem nivoju.

Poklicnim uporabnikom na splošno priporočamo, da se izogibajo vsakršnemu neposrednemu inhaliranju zraka, ki ga izdihujejo bolniki, ne glede na to, koliko časa traja.

Pediatrična populacija

Uporaba pri novorojenčkih (predčasno ali pravočasno rojenih) ni priporočljiva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetična medsebojna delovanja z drugimi zdravili niso bila zabeležena.

Didušikov oksid interagira neposredno z opiatnimi receptorji (podtipov OP₂ in OP₃), receptorji GABA (podtipa A) in glutamatnimi receptorji (podtipa NMDA).

S temi interakcijami je mogoče pojasniti medsebojno delovanje pri hkratni uporabi z drugimi zdravili.

Vsi (inhalacijski) anestetiki interagirajo z receptorji GABA in glutamatnimi receptorji ter imajo aditivni učinek na sedativno delovanje didušikovega oksida.

Didušikov oksid zmanjšuje vrednost minimalne alveolarne koncentracije inhalacijskih anestetikov.

Didušikov oksid se uporablja za zmanjševanje potrebnih odmerkov drugih anestetikov in za zmanjševanje indukcijskega časa pri uporabi inhalacijskih anestetikov.

Opiati imajo aditivni učinek na analgetično in sedativno delovanje didušikovega oksida.

Benzodiazepini in barbiturati interagirajo z benzodiazepinskimi receptorji oz. alosteričnim mestom vezave na receptorskem kompleksu GABA in izboljšajo delovanje didušikovega oksida.

Pri kombinaciji didušikovega oksida s sedativi se lahko pojavi nenasičeni hemoglobin.

Didušikov oksid izboljšuje delovanje nedepolarizacijskih mišičnih relaksantov, ki blokirajo nevromuskularni prenos (vključno s cisatrakurijem, pankuronijem, galaminom, tubokurarinom in vekuronijem).

Didušikov oksid lahko vpliva na vitamin B₁₂. Zaradi tega mora biti uporaba Medicinskega didušikovega oksida SOL časovno omejena (glejte poglavje 4.4).

Učinek izgine po prenehanju dajanja didušikovega oksida in hkratni uvedbi vitamina B₁₂. Inaktivacijski učinek didušikovega oksida na vitamin B₁₂ povzroča povečanje toksičnosti natrijevega nitroprusida in metotreksata (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zbrana količina podatkov o nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih rezultatov v prvem trimesečju) kaže, da po enkratni uporabi didušikovega oksida ni škodljivih učinkov, ali toksičnosti pri plodu/novorojenčku. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Medicinski didušikov oksid SOL je dovoljeno med nosečnostjo uporabljati, če je to klinično potrebno. Če se didušikov oksid uporablja tik pred porodom, je potrebno novorojenčka pregledati za potencialne neželene učinke (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Dojenje

Ni znano, ali se didušikov oksid izloča v materino mleko. Pri kratkotrajni uporabi medicinskega didušikovega oksida dojenja ni treba prekiniti.

Plodnost

Na voljo ni ustreznih podatkov pri ljudeh, ki bi se nanašali na učinke didušikovega oksida na plodnost. Študije na živalih so pokazale, da didušikov oksid lahko vpliva na plodnost moških in žensk, kadar so izpostavljeni nizkim (≤ 1 %) koncentracijam (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Didušikov oksid ima vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Priporočljivo se je izogibati vožnji 24 ur po splošni anesteziji z didušikovim oksidom v kombinaciji z drugimi anestetiki ali analgetiki.

Po končanem kratkotrajnem dajanju didušikovega oksida za analgezijo je treba ambulantne bolnike, ki bodo morali voziti ali upravljati s stroji, opazovati, dokler morebitni neželeni učinki ne izzvenijo in je bolnikova pozornost enaka kot pred prejemanjem didušikovega oksida.

4.8 Neželeni učinki

Znani neželeni učinki so razvrščeni glede na organske sisteme. Razvrstitev glede na pogostnost ni mogoča, ker v zvezi s tem niso bila izvedena strukturirana preizkušanja. Če je na podlagi virov mogoče razumno oceniti pogostnost, je to navedeno v spodnjem pregledu.

Za razvrstitev pogostnosti je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki (osamljeni primeri) ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Po več kot 24-urnem dajanju so bile opažene hude hematološke motnje (megaloblastna anemija in granulocitopenija). Enkratna do 6 ur dolga izpostavitve domnevno ne predstavljata tveganj.

Psihiatrične motnje:

Psihoze, zmedenost, anksiolitični in evforični učinki, glavobol. Možen je pojav zasvojenosti (pogostnost neznana).

Bolezni živčevja:

Zmanjšana lokalni krvni obtok v možganih in lokalna poraba glukoze v možganih. Halucinogeni učinki se lahko pojavijo, če zdravila ne kombiniramo z drugim anestetikom. Takšna kombinacija je običajna, saj didušikov oksid zgolj posreduje narkotične učinke. Nevrološki učinki: epilepsija, generalizirani krči (pogostnost neznana), sedacija, omotica, zvišan znotrajlobanjski tlak in spastična parapareza. Pri izjemno veliki in pogosti izpostavljenosti so bili zabeleženi nevrološki učinki, kot so nevropatija, parestezija (mravljinca ali odrevenelost kože po celem telesu), mielonevropatija in subakutna degeneracija hrbtenjače (pogostnost neznana).

Kljub temu se je pri bolnikih z nepojasnjenim subkliničnim pomanjkanjem vitamina B₁₂ nevrološka toksičnost pojavila že po enkratni izpostavljenosti didušikovemu oksidu med anestezijo.

Učinki na telesno temperaturo: maligna hipotermija in hipertermija.

Očesne bolezni:

Počasnejše očesno gibanje.

Začasno zvišan tlak in/ali povečana prostornina očesa po injiciranju zdravil, ki proizvajajo plin.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Poškodba srednjega ušesa in predrtje ušesnega bobniča.

Srčne bolezni:

Didušikov oksid lahko povzroča aritmijo, srčno popuščanje, pulmonalno hipertenzijo in sistemsko hipotenzijo.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Apneja, pnevmomediastinum, podkožni emfizem in bronhiolitisu podobni simptomi. Difuzijska hipoksija, ki traja več minut po prenehanju dajanja didušikovega oksida. Ni dokazov, da didušikov oksid povzroča hipoksemijo ali povečano nastajanje sluzi.

Bolezni prebavil:

Navzea in bruhanje (zelo pogosto).

Začasno zvišan tlak in/ali povečana prostornina črevesja in trebušne votline.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:
Zlatenica in povečana koncentracija jetrnih encimov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na naslov:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju didušikovega oksida se lahko pojavi akutno pomanjkanje kisika, kar ni povezano z učinki, povezanimi z receptorsko interakcijo didušikovega oksida ali inaktivacijo vitamina B₁₂ zaradi didušikovega oksida. Pomanjkanje kisika lahko glede na resnost in trajanje povzroči hipoksijo ali cianozo.

Pri prevelikem odmerjanju je treba prekiniti dajanje didušikovega oksida in bolnika pasivno ali aktivno ventilirati z zrakom ali kisikom, dokler ni dosežena običajna nasičenost s kisikom. Ob izjemno dolgotrajni inhalaciji je bilo mogoče opaziti tudi reverzibilno nevrološko toksičnost in megaloblastne spremembe kostnega mozga.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi splošni anestetiki, oznaka ATC: N01AX13

Didušikov oksid je razmeroma šibek anestetik z dobrimi analgetičnimi lastnostmi. Analgetični učinek didušikovega oksida temelji na njegovem delovanju na opiatne receptorje ter njegovem anestetičnem učinku na receptorje GABA in glutamatne receptorje. Didušikov oksid ni mišični relaksant. Pri 50-odstotni koncentraciji ima didušikov oksid analgetični učinek, anestetični učinek pa ima šele pri 105-odstotni koncentraciji (MAC). Anestetični učinek je mogoče doseči samo s hkratnim dajanjem intravenskih ali drugih inhalacijskih anestetikov. Pri 50–70-odstotni koncentraciji didušikov oksid v takšni kombinaciji z drugimi inhalacijskimi anestetiki povprečno minimalno alveolarno koncentracijo (MAC), potrebno za anestezijo, zmanjša za približno polovico.

Didušikov oksid nima neposrednega vpliva na delovanje pljuč in izmenjavo plinov. Didušikov oksid ima posreden vpliv na izmenjavo plinov, saj se bolje raztaplja v krvi kot dušik. Zato didušikov oksid v pljuča preide hitreje kot dušik, pri čemer se poveča koncentracija (delni tlak) drugih plinov, kisika in drugih anestetikov, ki jih bolnik inhalira hkrati. Med prvo fazo (5 minutami) dajanja didušikovega oksida se zveča absorpcija drugih plinov, dokler ni doseženo ravnovesje med inhaliranim in izdihanim didušikovim oksidom. V prvi fazi dajanja didušikovega oksida je ogljikov dioksid v izdihanem zraku prisoten v večji koncentraciji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Inhalirani didušikov oksid se absorbira z izmenjavanjem plinov (ki je odvisno od tlaka) med plinom v pljučnih mešičkih in kapilarno krvjo, ki potuje skozi. Didušikov oksid se v raztopljeni obliki s sistemsko cirkulacijo prenaša do vseh tkiv v telesu. Didušikov oksid se po inhaliranju hitro absorbira.

Alveolarna koncentracija se v 5 minutah približa inhalirani koncentraciji. Učinek se pokaže po 2–5 minutah. Porazdelitveni koeficient med krvjo in plinom je nizek in znaša 0,47.

Porazdelitev:

Koncentracija v dobro prekravljenem tkivu, zlasti v možganih, se v 5 minutah približa inhalirani koncentraciji. Didušikov oksid se v krvi raztaplja 35-krat hitreje od dušika. To pomeni, da se hitreje razprši v zaprte votline, ki vsebujejo zrak, kot lahko dušik izhaja iz njih. Če ima votlina trdne stene, se tlak zviša, če stene niso trdne, se poveča prostornina. Zaradi tega pri uporabi obstajajo kontraindikacije za npr. pnevmotoraks, zračni embolizem in prosti zrak v trebuhu.

Presnova:

Didušikov oksid se ne presnavlja. Pretvarja se samo pri reagiranju z vitaminom B₁₂.

Izločanje:

Didušikov oksid se v nespremenjeni obliki hitro izloča skozi pljuča, pri čemer se manjši delež izloča skozi črevesje in kožo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinični podatki kažejo, da pri podganah kronična izpostavljenost didušikovemu oksidu v koncentracijah v sledih ($\leq 1\%$) ni embriotoksična ali teratogena, vendar nakazujejo, da lahko didušikov oksid povzroči majhne spremembe pri plodnosti samcev in samic podgan (majhno, z odmerki povezano povečanje resorpcije in zmanjšanje števila živorojenih potomcev).

Pri glodavcih, ki so bili neprekinjeno izpostavljeni velikim koncentracijam didušikovega oksida, so bili opaženi zmanjšana plodnost, večja fetalna umrljivost, večje tveganje za splav, zmanjšana rast zarodka, skeletne nepravilnosti in *situs inversus*.

Kratkotrajna izpostavljenost didušikovemu oksidu lahko povzroči reverzibilne poškodbe nevronov v posteriornem cingulatu/možganski skorji retrospleniuma. Dodatna izpostavljenost lahko uniči nevrnske celice. Te nevrotoksične učinke, vključno z uničenjem celic, je mogoče preprečiti z anestetiki, ki posnemajo receptorje GABA. Videti je, da je trajanje blokade glutamatnega receptorja (podtipa NMDA) odločilni dejavnik v tem procesu. Ni jasno, ali lahko te učinke pričakujemo pri človeku in v kolikšnem obsegu. Doslej niso bili zabeleženi nobeni učinki, čeprav se didušikov oksid uporablja že več kot 150 let.

Didušikov oksid inaktivira vitamin B₁₂, ki je koencim metionin sintaze, torej encima, ki omogoča sintezo tetrahidrofolata in metionina, ki sta potrebna za sintezo DNK in procese metilacije v telesu.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

- Jeklenke shranjujte pri temperaturi od -20 °C do +65 °C.
- Jeklenke shranjujte v dobro prezračenem prostoru, ki je namenjen izključno shranjevanju medicinskih plinov. V prostoru za skladiščenje ne sme biti nobenih vnetljivih materialov.
- Preprečite stik z maščobami, olji ali drugimi ogljikovodiki.
- Vse jeklenke shranjujte v pokončnem položaju, razen jeklenk s konveksnim dnom, ki jih shranjujte v ležečem položaju ali v zaboji.
- Jeklenke zavarujte pred padci ali udarci na primer tako, da jih pritrdite ali postavite v zaboj.
- Jeklenke z drugo vrsto plina ali plinom z drugačno kemijsko sestavo shranjujte ločeno.
- Polne in prazne jeklenke shranjujte ločeno.
- Jeklenk ne shranjujte blizu virov toplote.
- Jeklenke naj bodo med skladiščenjem pokrite in zaščitene pred vremenskimi vplivi.
- Ventili jeklenk za didušikov oksid so opremljeni z varnostno membrano, ki preprečuje eksplozijo jeklenke ob prekomernem zvišanju tlaka v njej. Ob previsoki temperaturi lahko varnostna membrana popusti. V tem primeru se iz jeklenke sprosti njena celotna vsebina. V tem primeru ne vstopajte v skladiščni prostor in ga dobro prezračite ter počakajte, dokler strokovnjak ne odobri ponovne uporabe.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Medicinski didušikov oksid SOL je v tekoči obliki pod lastnim parnim tlakom pakiran v jeklenkah.

Jeklenke so izdelane iz jekla ali aluminija. Ventili so iz izdelani medenine, jekla ali aluminija. Jeklenke so označene z barvami: telo jeklenke je čiste bele barve (RAL 9010), vrat pa encijanove modre barve (RAL 5010).

Jeklenke s prostornino x litrov vsebujejo y kilogramov (enota mase) didušikovega oksida pri tlaku 45 bar (pri 15 °C).

Prostornina v litrih (x)	1	2	3	5	10	20	30
Količina didušikovega oksida v kg (y)	0,75	1,5	2,25	3,75	7,5	15	22,5
Prostornina v litrih (x)	40	50	12 × 40	12 × 50	16 × 40	16 × 50	
Količina didušikovega oksida v kg (y)	30	37,5	360	450	480	600	

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Upoštevajte navodila dobavitelja, zlasti naslednja:

- Didušikov oksid je dovoljeno dajati šele ob doseženemu ustreznemu tlaku in količini dovajanja plina med jeklenko in bolnikom.
- Preden odprete ventil na jeklenki, je treba jeklenko postaviti v pokončen položaj, v katerem mora ostati ves čas dajanja.
- Dajanje didušikovega oksida mora potekati hkrati z dajanjem kisika z uporabo sistema za varno mešanje. Tlak didušikovega oksida v vodih mora biti ves čas nižji od tlaka kisika.
- Ob uporabi sistema za mešanje s spremenljivim mešalnim razmerjem je priporočljivo spremljanje z analizatorjem kisika.
- Jeklenke ni dovoljeno uporabljati, če so na njej vidne poškodbe, obstaja sum na poškodbe ali če je bila izpostavljena ekstremnim temperaturam.
- Preprečite stik z oljem, maščobo ali drugimi ogljikovodiki.
- Uporabljajte samo naprave, ki so primerne za uporabo z določeno vrsto jeklenk in določenim plinom.
- Za odpiranje ali zapiranje ventila na jeklenki ni dovoljeno uporabljati klešč ali drugih pripomočkov, s katerimi bi ga lahko poškodovali.
- Vrste ovojnine ni dovoljeno spreminjati.
- V primeru puščanja je treba ventil na jeklenki nemudoma zapreti, če je to mogoče storiti varno. Če ventila ni mogoče zapreti, je treba jeklenko odnesti na varen odprt prostor in počakati, da se povsem izprazni.
- Zaprite ventile praznih jeklenk.
- Črpanje stisnjenega zraka iz jeklenke ni dovoljeno.
- Uporabljene inštalacije, vključno s centralnim skladiščem, distribucijskimi omrežji, kanalizacijo, odvzemnimi mesti in priključki, morajo biti skladne z veljavno zakonodajo.
- Didušikov oksid lahko povzroči hiter vžig žarečih ali tlečih materialov, zato je v bližini jeklenke prepovedano kajenje ali uporaba odprtega ognja.
- Didušikov oksid je nestrupen gorljiv plin. Je težji od zraka. V kombinaciji z vnetljivimi anestetičnimi plini ali hlapi in celo v odsotnosti kisika lahko tvori eksplozivno zmes.
- Prazne jeklenke vrnite dobavitelju.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00977/001 - 013

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.05.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 21.09.2018

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 7. 2020