

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Donopa 50 %/50 % v/v medicinski plin, stisnjeni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena jeklenka vsebuje:

didušikov oksid (dušikov(I) oksid, N ₂ O),	50 % v/v,
in	
kisik (O ₂ , medicinski kisik),	50 % v/v,
napolnjena pri tlaku 135 ali 185 barov (15 °C).	

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

medicinski plin, stisnjeni
brezbarven plin brez vonja

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Donopa je indicirano pri odraslih in otrocih, starejših od 1 meseca, za:

- zdravljenje kratkotrajne blage do zmerne bolečine, kadar je zaželen hiter nastop in hitro prenehanje analgezije;
- sedacijo med zobozdravstvenim kirurškim posegom pri nemirnih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Donopa lahko brez hematološkega nadzora uporabljamo do 6 ur pri bolnikih, pri katerih ni prisotnih nobenih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Odstotek učinkovitosti je pri otrocih, mlajših od 3 let, nižji, saj je pri njih minimalna učinkovita alveolarna koncentracija višja kot pri starejših otrocih.

Način uporabe

Pri uporabi didušikovega oksida so potrebni posebni previdnostni ukrepi. Didušikov oksid je treba dajati skladno z lokalnimi smernicami.

Dajanje zdravila Donopa poteka z inhalacijo prek obrazne maske pri tistih bolnikih, ki dihajo spontano.

Dihanje bolnika uravnava dovajanje zdravila Donopa. Ko je maska nameščena tesno preko ust in nosu ter začne bolnik skozi njo dihati, se odpre tako imenovani »dozirni ventil« in iz jeklenke priteče zdravilo (plin) Donopa, ki se po dihalnih poteh dovaja

bolniku. Privzem poteka skozi pljuča.

V zobozdravstvu je priporočena uporaba dvoslojne maske oziroma lahko se uporabi tudi nosna ali obrazna maska skupaj z ustreznim odvodnim/prezračevalnim sistemom.

Dovajanje skozi endotrahealno cevko ni priporočeno. Če nameravate zdravilo Donopa uporabiti pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena endotrahealna intubacija, mora dajanje izvajati zdravstveni delavec, usposobljen za anestezijo.

Zdravilo Donopa lahko dajejo samo zdravstveni delavci, ki so seznanjeni z njegovo uporabo. Dajanje zdravila Donopa mora potekati pod nadzorom in po navodilih zdravstvenih delavcev, ki poznajo opremo in njeno delovanje. Zdravilo Donopa se lahko uporablja samo, ko je na voljo uporaba dodatnega kisika in opreme za oživljanje.

Idealno je, da bolnik drži masko, skozi katero se dovaja plin Donopa. Bolniku je treba naročiti, da masko drži tesno ob svojem obrazu in normalno diha. To je dodatni varnostni ukrep, ki omogoča zmanjšanje nevarnost prevelikega odmerjanja. Če zaradi kateregakoli vzroka bolnik prejme večjo količino zdravila Donopa, kot je potrebno, kar vpliva na budnost bolnika, bolnik spusti masko iz rok, s čimer se prekine dovajanje zdravila. Ko začne bolnik vdihavati zrak iz okolice, učinek zdravila Donopa hitro izzveni, bolniku pa se povrne zavest.

Priporočljivo je, da se zdravilo Donopa uporablja pri bolnikih, ki so sposobni razumeti in upoštevati navodila za uporabo opreme in maske.

Pri otrocih ali drugih bolnikih, ki niso sposobni razumeti in upoštevati navodil, je potrebno razmisliti o možnosti dovajanja zdravila Donopa pod nadzorom pristojnega zdravstvenega delavca, ki lahko bolniku pomaga držati masko na mestu in bolnika med uporabo zdravila tudi aktivno nadzoruje. V takšnem primeru se lahko zagotovi dovajanje zdravila Donopa z neprekinjenim pretokom plina. Zaradi povečane nevarnosti močne sedacije in nezavesti bolnika se lahko takšno obliko dajanja izvaja samo v nadzorovanem okolju. Neprekinjen pretok plina je dovoljeno uporabljati samo v prisotnosti pristojnega zdravstvenega delavca in ko je na voljo oprema za obvladovanje učinkov močnejše sedacije/zmanjšane stopnje zavesti. Pri neprekinjenem pretoku plina moramo biti pozorni na morebitno nevarnost zaviranja zaščitnih dihalnih refleksov, ob čemer je potrebno zavarovanje dihalnih poti in asistirano predihavanje (ventilacija).

Po koncu dajanja zdravila je treba bolnika približno 5 minut oziroma dokler ni povsem buden in pri zavesti, pustiti v mirnem in nadzorovanem okolju, da si opomore.

Zdravljenje kratkotrajne bolečine med ginekološkimi in urološkimi operacijami ter posegi

Zdravilo Donopa je treba začeti dajati tik pred tem, ko je potreben želeni učinek analgezije. Učinek analgezije je opazen po 4–5 vdihih, pri čemer največjo stopnjo doseže v 2–3 minutah. Zdravilo Donopa je treba dajati ves čas tekom postopka, ob katerem so prisotne bolečine, oziroma tako dolgo, dokler je potreben učinek analgezije. Po prekinitvi dajanja/inhalacije učinki izzvenijo hitro v le nekaj minutah.

Glede na individualni protibolečinski odziv pri bolnikih bo morda potrebno uporabiti dodatne analgetike.

Uporaba v zobozdravstvu

Glede na način predihavanja bolnika je treba uporabiti nosno ali obrazno masko. Bolnikom, ki ne morejo sami držati maske na mestu, mora pri tem pomagati prisotna medicinska sestra, vendar pri tem ne sme uporabiti močne fizične sile. Pri uporabi nosne maske je poseg dovoljeno začeti po najmanj treh minutah neprekinjenega dajanja zdravila, pri uporabi obrazne maske pa med 20- do 30-sekundnimi obdobji, pri čemer lahko takrat masko potisnete samo na nos. Po koncu zdravljenja je treba masko odstraniti, bolnik pa mora še 5 minut počivati na stolu.

Uporaba v ginekologiji

Inhalacijo je treba začeti takoj, ko se pojavijo popadki. Ženske, pri katerih se je začel porod, morajo med popadki normalno dihati in ne smejo hiperventilirati, saj lahko med dvema popadkoma pride do desaturacije s kisikom. Po ublažitvi bolečine je treba prekiniti inhalacijo.

Med potiskanjem uporaba didušikovega oksida ni primerna.

Zaradi nevarnosti desaturacije s kisikom med dvema popadkoma je pri tej indikaciji potreben neprekinjen nadzor SaO₂.

4.3 Kontraindikacije

Ob inhalaciji zdravila Donopa se lahko zračni mehurčki (zračna embolija) in z zrakom napolnjene telesne votline zaradi dobre difuzije didušikovega oksida razširijo. Zdravilo Donopa je zato kontraindicirano pri naslednjih stanjih:

- pri bolnikih z znaki ali simptomi pnevmotoraksa, pnevmoperikardija, hudega emfizema, zračne embolije ali poškodbe glave;
- po globinskem potapljanju ob nevarnosti dekompresijske bolezni (mehurčki dušika);
- po kardiopulmonalnem obvodu z zunajtelesnim krvnim obtokom ali koronarni premostitveni operaciji brez zunajtelesnega krvnega obtoka;
- pri bolnikih, ki so jim nedavno intraokularno injicirali plin (npr. SF₆, C₃F₈), dokler se zadevni plin v celoti ne absorbira, saj se lahko obstoječa prostornina plina poveča ali pa se poveča njen tlak, kar posledično povzroči slepoto;
- pri bolnikih s prekomerno razširjenim prebavnim traktom.

Zdravilo Donopa je kontraindicirano tudi pri:

- bolnikih s srčnim popuščanjem ali srčno okvaro (npr. po operaciji srca), da se prepreči nevarnost nadaljnjega poslabšanja srčne funkcije;
- bolnikih, pri katerih so prisotni znaki zmedenosti ali drugi znaki povišanega intrakranialnega tlaka;
- bolnikih, pri katerih je zmanjšana stopnja zavesti ali slabša sposobnost sodelovanja in upoštevanja navodil, zaradi nevarnosti poslabšanja prirojenih zaščitnih refleksov z nadaljnjo sedacijo z didušikovim oksidom;
- bolnikih z diagnosticiranim, a nezdravljenim pomanjkanjem vitamina B₁₂ ali folne kisline ali diagnosticirano prirojeno motnjo v delovanju encimskega sistema, ki sodeluje pri presnovi teh vitaminov;
- bolnikih s poškodbami obraza, pri katerih je lahko uporaba obrazne maske povezana s težavami ali nevarnostmi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Donopa lahko dajejo samo pristojni zdravstveni delavci, ki imajo dostop do ustrezne opreme za oživljanje (glejte poglavje 4.2).

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

Pri neprekinjenem pretoku plinske zmesi je treba upoštevati nevarnost izrazite sedacije in nezavesti ter učinkov na zaščitne reflekse, npr. regurgitacijo in aspiracijo.

Opozorila

Po ponavljajoči izpostavljenosti didušikovemu oksidu v neustrezno prezračenih prostorih so poročali o zmanjšani plodnosti pri zdravstvenih delavcih in pomožnih zdravstvenih delavcih. Prisotnosti vzročne zveze med temi primeri in izpostavljenostjo didušikovemu oksidu trenutno ni mogoče niti potrditi niti zavreči.

Pomembno je, da je vsebnost didušikovega oksida v okoliškem zraku čim nižja oziroma bistveno nižja od nacionalne mejne vrednosti.

V prostorih, kjer se uporablja zdravilo Donopa, je treba zagotoviti ustrezno prezračevanje in/ali namestiti odvodni sistem, da bodo koncentracije didušikovega oksida v okoliškem zraku nižje od nacionalnih mejnih vrednosti. Glede mejnih vrednosti za poklicno izpostavljenost (TWA, *angl. time weighted average*), ki predstavlja povprečno vrednost za 8-urni delavnik, in kratkotrajnih vrednosti (STEL, *angl. short term exposure limit*) je treba vedno upoštevati nacionalne mejne vrednosti.

Plinsko zmes je dovoljeno shranjevati in uporabljati samo na območjih/v prostorih s temperaturo, višjo od 0 °C. Pri nižjih temperaturah lahko v plinski zmesi pride do ločevanja, kar privede do posledičnega dajanja hipoksične plinske zmesi.

Pediatrična populacija

Zdravilo Donopa je dovoljeno uporabljati pri otrocih, ki so sposobni upoštevati navodila za uporabo opreme. Pri zdravljenju mlajših otrok ali drugih bolnikov, ki niso sposobni slediti navodilom, bo morda treba uporabiti neprekinjen dovod plina. Neprekinjeno dovajanje plina naj izvajajo samo zdravstveni delavci, ki so usposobljeni za uporabo plina in ki imajo dostop do opreme za zavarovanje dihalnih poti in asistirano predihavanje (glejte tudi poglavje 4.2).

Zdravila Donopa ni priporočeno uporabljati pri novorojencih.

V redkih primerih lahko didušikov oksid pri novorojencu povzroči respiratorno depresijo. V primeru uporabe zdravila Donopa med porodom je treba s pregledom novorojenca ugotoviti, ali je pri njem prisotna respiratorna depresija.

Previdnosti ukrepi za uporabo

Pazite, da ne pride do hiperventilacije, saj lahko to privede do nehotenih gibov.

Dušikov oksid povzroča inaktivacijo vitamina B12, ki je kofaktor metionin sintaze. Dolgotrajno dajanje dušikovega oksida posledično ovira presnovo folata in zmanjšuje

sintezo DNK. Dolgotrajna ali pogosta uporaba dušikovega oksida lahko povzroči megaloblastne spremembe kostnega mozga, mielonevropatijo in subakutno kombinirano degeneracijo hrbtenjače. Dušikov 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 normalne vrednosti. Pri bolnikih z nediagnosticiranim subkliničnim pomanjkanjem vitamina B12 se je nevrološka toksičnost pojavila po eni sami izpostavitvi dušikovemu oksidu med anestezijo.

Zdravilo Donopa lahko zaradi vsebnosti didušikovega oksida poviša tlak v srednjem ušesu in drugih telesnih votlinah, napolnjenih z zrakom (glejte tudi poglavje 4.3.)

Sočasno dajanje zdravila Donopa lahko pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila s centralnim delovanjem, npr. derivati morfina in/ali benzodiazepini, privede do povečane sedacije ter posledičnih učinkov na dihanje, cirkulacijo in zaščitne reflekse. Če nameravate zdravilo Donopa uporabiti pri teh skupinah bolnikov, morate zagotoviti nadzor ustrezno usposobljenih zdravstvenih delavcev (glejte poglavje 4.5).

Po prekinitvi dajanja zdravila Donopa je treba bolniku svetovati okrevanje pod ustreznim nadzorom, dokler zgoraj navedene možne nevarnosti zaradi uporabe zdravila Donopa ne izzvenijo in dokler okrevanje bolnika ni zadostno. Okrevanje bolnika mora oceniti zdravstveni delavec.

Po koncu dajanja zdravila Donopa pride do hitre difuzije didušikovega oksida iz krvi v alveole. Hitro redčenje zaradi izpiranja lahko privede do znižane koncentracije kisika v alveolah, tj. hipoksije zaradi difuzije. To je mogoče preprečiti z uporabo nadomestnega kisika.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacija z drugimi zdravili

Didušikov oksid, ki je zdravilna učinkovina zdravila Donopa, ima skupaj z inhalacijskimi anestetiki in/ali drugimi zdravilnimi učinkovinami s centralnim delovanjem (npr. opiati, benzodiazepini in drugi psihomimetiki) aditivne učinke na osrednji živčni sistem. Ob sočasni uporabi učinkovin s centralnim delovanjem je treba upoštevati nevarnost močne sedacije in zmanjšanja zaščitnih refleksov.

Zdravilo Donopa okrepi zaviralni učinek metotreksata na metionin sintazo in presnovo folne kisline.

Pljučna toksičnost, povezana z zdravilnimi učinkovinami, kot so bleomicin, amiodaron, furadantin in podobni antibiotiki, se lahko ob vdihavanju povišanih koncentracij kisika okrepi.

Druge interakcije

Didušikov oksid, ki je prisoten v zdravilu Donopa, inaktivira vitamin B₁₂ (kofaktor metionin sintaze), kar vpliva na presnovo folne kisline. Zaradi tega je sinteza DNK po dolgotrajnem dajanju didušikovega oksida motena. Te motnje lahko privedejo do megaloblastnih sprememb kostnega mozga in morebitne polinevropatije in/ali subakutne

kombinirane degeneracije hrbtenjače (glejte tudi poglavje 4.8). Zaradi tega mora biti dajanje zdravila Donopa časovno omejeno (glejte tudi poglavje 4.4).

Visok delež kisika lahko okrepi pljučno toksičnost, ki je posledica izpostavljenosti snovem, kot je parakvat, ki je strupen za pljuča.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Večje število podatkov pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti), ki so bile izpostavljene tekom 1. trimesečja, ne kaže na njegovo malformacijsko toksičnost. Izpostavljenost didušikovemu oksidu med nosečnostjo ni posebej povezana s škodljivimi učinki na razvoj zarodka ali plodu. Če je klinično potrebno, se zdravilo Donopa lahko uporablja med nosečnostjo.

Če zdravilo Donopa uporabljeno v času blizu poroda, je potrebno novorojence spremljati zaradi možnih neželenih učinkov.

Dojenje

Ni podatkov o izločanju didušikovega oksida v materino mleko. Vendar po kratkotrajnem dajanju didušikovega oksida, če upoštevamo njegov zelo kratek razpolovni čas, prekinitvev dojenja ni potrebno.

Plodnost

Študije na živalih pri nizkih koncentracijah didušikovega oksida ($\leq 1\%$) kažejo rahlo zmanjšanje plodnosti pri moških ali ženskah (glejte poglavje 5.3).

Potencialnega tveganja, povezanega s kronično izpostavljenostjo na delovnem mestu, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Didušikov oksid, ki je prisoten v zdravilu Donopa, vpliva na kognitivne in psihomotorične funkcije.

Po kratkem vdihavanju zraka se hitro izloči iz telesa, zato so 20 minut po prekinitvi dajanja neželeni učinki na psihomotorične funkcije redko vidni, medtem ko vpliv na kognitivne sposobnosti ne izzveni še več ur.

Če je zdravilo Donopa uporabljeno kot edini analgetik/pomirjevalo, vožnja in upravljanje strojev nista priporočena vsaj 30 minut po koncu dajanja oziroma dokler se bolniku ne povrnejo vse začetne mentalne funkcije, o čemer presodi lečeči zdravstveni delavec.

4.8 Neželeni učinki

Po dolgotrajni ali ponavljajoči izpostavljenosti didušikovemu oksidu so poročali o megaloblastni anemiji in levkopeniji. O nevroloških učinkih, kot sta polinevropatija in mielopatija, so poročali pri izjemno visoki in pogosti izpostavljenosti. Pri bolnikih z nediagnosticiranim pomanjkanjem vitamina B₁₂ brez simptomov in znakov pa se je nevrološka toksičnost pojavila po enkratni izpostavljenosti didušikovemu oksidu pri anesteziji. V vseh primerih, kjer obstaja sum na pomanjkanje vitamina B₁₂ ali folata ali kjer so se pojavili znaki ali simptomi učinkov didušikovega oksida na metionin sintazo,

je treba razmisliti o nadomestnem zdravljenju.

V preglednici so prikazani neželeni učinki zdravila Donopa. Pogostnosti so opredeljene kot: 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 $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$; vključno s posameznimi primeri), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželen učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana	megaloblastna anemija, levkopenija
Psihiatrične motnje	neznana	psihoza, zmedenost, anksioznost, odvisnost
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, vrtoglavica, evforija
	občasni	huda utrujenost
	neznana	Ob prisotni hiperventilaciji, mielonevropatiji, nevropatiji, subakutni degeneraciji hrbtenjače so občasno poročali o polinevropatiji, paraparezi in mielopatiji, respiratorni depresiji, glavobolu in nehotenih gibih. generalizirani krči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	občutek pritiska v srednjem ušesu
Bolezni prebavil	pogosti	slabost in bruhanje
	občasni	napihnjenost, povečana količina plinov v črevesju

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:

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

Ker je za dajanje plinske zmesi potrebno bolnikovo sodelovanje, je nevarnost prevelikega odmerjanja zelo nizka.

Če so med uporabo zdravila Donopa pri bolniku prisotni znaki zmanjšane budnosti, neodzivnosti ali neustreznega odzivanja na ukaze ali če so pri njem prisotni kakršni koli drugi znaki močne sedacije, je dajanje zdravila treba takoj prekiniti. Bolniku ni dovoljeno dajati zdravila Donopa, dokler se pri njem povsem ne povrne zavest.

Če se pri bolniku med uporabo zdravila Donopa pojavi cianoza, je treba zdravljenje takoj prekiniti in začeti dovajati čisti kisik. Morda bo pri tem potrebno asistirano predihavanje.

Preveliko odmerjanje didušikovega oksida ali hipoksične plinske zmesi se lahko pojavi, če je oprema izpostavljena mrazu oz. temperaturam, nižjim od $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. To lahko privede do procesa ločevanja v plinski zmesi in posledičnega dovajanja čezmerne koncentracije didušikovega oksida z nevarnostjo dovajanja hipoksične plinske zmesi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi splošni anestetiki, oznaka ATC: N01AX63

Pri 50-odstotni koncentraciji ima didušikov oksid analgetični učinek, dvigne prag bolečine pri različnih bolečinskih dražljajih, kot so oskrba ran in opeklin, odstranjevanje mrtvega tkiva rane ter šivanje rane. Stopnja analgetičnega učinka je odvisna pretežno od bolnikovega psihološkega stanja. V tej (50-odstotni) koncentraciji ima didušikov oksid omejene anestetične učinke. V tej koncentraciji didušikov oksid zagotavlja sedativni in pomirjujoč učinek, vendar je bolnik še naprej pri zavesti, se hitro odziva na dražljaje, vendar ima oslABLJENO zavedanje okolice.

50-odstotna koncentracija kisika (kar je več kot dvakratna koncentracija v okoliškem zraku) zagotavlja dobro oksigenacijo in optimalno nasičenost hemoglobina s kisikom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija/porazdelitev/izločanje

Privzem in izločanje didušikovega oksida potekata izključno prek pljuč. Zaradi nizke topnosti didušikovega oksida v krvi in drugih tkivih je nasičenost krvi in ciljnega organa (osrednji živčni sistem) z didušikovim oksidom v hitro dosežena. Te fizikalno-kemične lastnosti pojasnjujejo hitri nastop analgezije in hitro prenehanje učinkov didušikovega oksida po prekinitvi dajanja. Plin se izloča izključno z dihanjem; didušikov oksid se ne presnavlja v človeškem telesu.

Hitra difuzija didušikovega oksida iz plina in krvi je vzrok za nekatere kontraindikacije in posebne previdnostne ukrepe, ki jih je treba upoštevati pri uporabi didušikovega oksida/zdravila Donopa.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Didušikov oksid

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

Dolgotrajna neprekinjena izpostavljenost 15- do 50-odstotnemu didušikovemu oksidu je pri netopirjih, prašičih in opicah povzročila nevropatijo.

Pri podganah so bili teratogeni učinki didušikovega oksida prisotni samo po ponavljajoči izpostavljenosti visokim koncentracijam ($\geq 50\%$) med nosečnostjo (od dneva 6 do 12) in po dolgotrajni vsakodnevni izpostavljenosti (24-urna dnevna izpostavljenost). Vendar je kronična izpostavljenost koncentracijam didušikovega oksida v sledeh ($\leq 1\%$) imela neželene učinke na plodnost podganjih samcev in samic (rahal z odmerki povezan trend, ki kaže povečano stopnjo resorpcije plodu in zmanjšano število živorojenih mladičev). Pri zajcih in miših niso poročali o nobenem učinku.

Kisik

Predklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V nekliničnih študijah so o učinkih poročali samo pri izpostavljenostih koncentracijam kisika, ki bistveno presegajo 50 %.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Navodila za shranjevanje zdravila

Shranjujte pri temperaturi od 0 °C do 50 °C. Ne zamrzujte.

Če sumite, da je bilo zdravilo Donopa shranjeno pri prenizkih temperaturah, jeklenke vsaj 48 ur pred uporabo hranite v ležečem položaju pri temperaturi nad +10 °C.

Navodila za shranjevanje jeklenk in stisnjenih plinov

Shranjujte ločeno od vnetljivih snovi.

V stiku z vnetljivim materialom lahko povzroči požar.

V bližini jeklenk z zdravilom Donopa ne kadite ali uporabljajte odprtega ognja.

Zdravila ne smete izpostavljati močni toploti.

Če obstaja nevarnost požara, jeklenko premaknite na varno mesto.

Jeklenka mora biti čista, suha ter brez kakršnih koli sledi maščob in olja.

Jeklenko shranite v zaklenjenem prostoru za shranjevanje medicinskih plinov.
Med shranjevanjem in prevozom morajo biti ventili zaprti.
Pazite, da jeklenke ne prevrnete ali je ne izpustite iz rok.
Vdihavanje hlapov lahko povzroči zaspanost in omotico.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrat jeklenke je označen z belo in modro barvo (kisik/didušikov oksid). Telo jeklenke je bele barve (medicinski plin).

Jeklena ali aluminijasta jeklenka, napolnjena pri tlaku 135 barov.

2-, 2,7-, 5-, 10-, 15- ali 20-litrska jeklenka z zapornim ventilom in z vgrajenim regulatorjem tlaka ali brez njega.

Jeklena ali aluminijasta jeklenka, napolnjena pri tlaku 185 barov:

2- ali 5-litrska jeklenka z zapornim ventilom in z vgrajenim regulatorjem tlaka ali brez njega.

Jeklenke, napolnjene pri 135/185 barih, vsebuje približno X kubičnih metrov plina pri atmosferskem tlaku in temperaturi 15 °C skladno s spodnjo preglednico:

Prostornina jeklenke v litrih	2 (135 barov)	2,7 (135 barov)	5 (135 barov)	10 (135 barov)	15 (135 barov)	20 (135 barov)	2 (185 barov)	5 (185 barov)
Količina plina v m ³	0,44	0,59	1,1	2,2	3,3	4,4	0,6	1,5

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prostore, kjer se pogosto uporablja zdravilo Donopa, je treba opremiti s sistemom za odvod odpadnih plinov ali prezračevalnim sistemom (glejte poglavje 4.4).

Navodila za uporabo in ravnanje

Splošno

Medicinski plini so namenjeni samo medicinski uporabi.

Jeklenke z različnimi vrstami plinov je treba ločiti. Polne in prazne jeklenke je treba hraniti ločeno.

Nikoli ne uporabite olja ali maščobe, tudi če je ventil jeklenke tog ali če je nameščanje regulatorja oteženo. Za rokovanje z ventili in pripadajočo opremo morate imeti čiste roke brez kakršne koli maščobe (krema za roke itd.).

Če opreme ne uporabljate ali če je prišlo do požara, opremo izklopite. Če obstaja nevarnost požara, jeklenko premaknite na varno mesto.

Uporabljajte samo standardno opremo, namenjeno za plinsko zmes 50 % N₂O / 50 % O₂.

Pred začetkom uporabe jeklenk preverite, če imajo še nameščeno zaščito pred nedovoljenim odpiranjem.

Priprava pred uporabo

Z ventila pred uporabo odstranite zaščito pred nedovoljenim odpiranjem in zaščitni pokrovček.

Uporabljajte samo regulatorje, namenjene za plinsko zmes 50 % N₂O / 50 % O₂.

Prepričajte se, da sta hitra spojka in regulator čista ter da so priključki v brezhibnem stanju.

Za priključitev regulatorja tlaka/pretoka, ki je namenjen ročni priključitvi, nikoli ne uporabite orodja, saj lahko poškodujete spojko.

Ventil jeklenke počasi odprite – vsaj za polovico obrata.

Vedno upoštevajte navodila, priložena regulatorju. Skladno z navodili, priloženimi regulatorju, preverite, ali je prisotno puščanje. Puščanja ventila ali opreme ne poskušajte odpraviti sami, razen z menjavo tesnila ali O-tesnila.

Če pride do puščanja, zaprite ventil in odklopite regulator. Če iz jeklenke še vedno uhaja plin, jeklenko izpraznite na prostem. Okvarjene jeklenke označite, jih shranite na predvidenem mestu za reklamacije in jih vrnite dobavitelju.

Za jeklenke z vgrajenim regulatorjem tlaka ni treba uporabiti ločenega regulatorja tlaka. Vgrajeni ventil z regulatorjem tlaka ima hitro spojko za priključitev »dozirnih« ventilov in ločeni izhod za neprekinjen pretok plina, ki omogoča regulacijo pretoka od 0 do 15 l/min.

Uporaba jeklenke

Za transport večjih jeklenk je treba uporabiti primerno vrsto vozička za jeklenke. Bodite posebej previdni, da ne pride do nenamernega zrahljanja priključkov priključenih naprav.

V prostorih, kjer poteka zdravljenje z zdravilom Donopa, sta kajenje in uporaba odprtega ognja strogo prepovedana.

Med uporabo mora biti jeklenka pritrjena na ustrezno ogrodje.

Če tlak v jeklenki upade tako, da je kazalnik na ventilu v rumenem polju, je treba razmisliti o uporabi nove jeklenke.

Ko v jeklenki ni več veliko plina, je treba ventil jeklenke zapreti. Pomembno je, da je jeklenka še vedno nekoliko pod tlakom, saj to preprečuje vdor nečistoč.

Po uporabi je treba ventil jeklenke ročno priviti. Tlak regulatorja ali priključka je treba sprostiti.

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/16/02213/001-032

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25.07.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 25.09.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 9. 2019