

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ENTONOX, 50% + 50%, gaz medyczny sprężony

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

podtlenek azotu (*Dinitrogenii oxidum*, N<sub>2</sub>O, medyczny „gaz rozweselający”) 50 % v/v  
i  
tlen (*Oxygenium*, O<sub>2</sub>, 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 podtlenu 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-wieńcowym bez zastosowania krążenia pozaustrojowego.
- U pacjentów poddawanych w ostatnim czasie dogąłkowym wstrzyknięciom gazu (np. SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) 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 B<sub>12</sub> 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 PaCO<sub>2</sub>.

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 B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub>. U pacjentów z nierozpoznanym subklinicznym niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, toksyczne działanie na układ nerwowy występowało po jednorazowym narażeniu na podtlenek azotu podczas znieczulenia.

Podtlenek azotu może wpływać na metabolizm witaminy B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 wspomagania 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 syntetazę 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 B<sub>12</sub> (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 nieznany. 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 porejestracyjnych 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 B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub> 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: <https://smz.ezdrowie.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 wychwyt, 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 osiągane 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), świi 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 mieszaniny gazów 50% N<sub>2</sub>O / 50% O<sub>2</sub>.

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 obluźowaniu.

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

**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

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **ENTONOX, 50 % + 50 %, gaz medyczny sprężony**

*Dinitrogenii oxidum + Oxygenium*

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest ENTONOX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ENTONOX
3. Jak stosować ENTONOX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ENTONOX
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest ENTONOX i w jakim celu się go stosuje**

ENTONOX zawiera gotową mieszaninę podtlenku azotu (medyczny “gaz rozweselający”, N<sub>2</sub>O) i tlenu (tlen medyczny, O<sub>2</sub>), po 50% każdego i należy go stosować poprzez wdychanie.

##### **Działanie leku ENTONOX**

Podtlenek azotu stanowi 50% mieszaniny gazów. Podtlenek azotu ma działanie przeciwbólowe, zmniejsza odczuwanie bólu i podwyższa próg odczuwania bólu. Podtlenek azotu ma również działanie rozluźniające i niewielkie działanie uspokajające. Te efekty są wywoływane działaniem podtlenku azotu na substancje przekąźnikowe w układzie nerwowym.

50% stężenie tlenu, około dwa razy większe niż w otaczającym powietrzu zapewnia bezpieczną zawartość tlenu we wdychanym gazie.

##### **Do czego ENTONOX jest stosowany**

ENTONOX powinien być stosowany, kiedy potrzebny jest efekt przeciwbólowy o szybkim początku i zakończeniu działania oraz kiedy leczony ból ma nasilenie łagodne do umiarkowanego i jest ograniczony w czasie. ENTONOX ma działanie przeciwbólowe po kilku wdechach. Działanie to ustępuje w ciągu kilku minut od zaprzestania podawania. ENTONOX może być stosowany u dorosłych i dzieci w wieku od 1 miesiąca.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ENTONOX**

##### **Kiedy nie stosować leku ENTONOX:**

Zanim zastosuje się ENTONOX należy poinformować lekarza o którymkolwiek z następujących stanów:

- **Przestrzenie wypełnione gazem lub pęcherzyki gazu:** jeśli w wyniku choroby lub z jakiegokolwiek innego powodu można podejrzewać, że w jamach opłucnowych poza płucami znajduje się powietrze lub w jakimkolwiek innym narządzie, lub we krwi są obecne pęcherzyki gazu, (np. jeśli pacjent nurkował z aparatem do nurkowania we krwi mogą znajdować się pęcherzyki gazu) lub jeśli pacjentowi wstrzykiwano gaz do oka (na przykład z powodu odwarstwienia siatkówki lub podobnych). Takie pęcherzyki powietrza mogą się powiększać i w ten sposób powodować uszkodzenia narządów.
- **Choroby serca:** Jeśli pacjent ma niewydolność krążenia lub znacznego stopnia upośledzenie czynności serca, niewielki rozluźniający wpływ podtlenku azotu na mięsień serca może dodatkowo pogorszyć jego czynność.
- **Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego:** jeśli ciśnienie wewnątrzczaszkowe jest podwyższone, na przykład z powodu guza mózgu lub krwawienia śródmózgowego, ponieważ podtlenek azotu może dodatkowo zwiększać ciśnienie w mózgu i potencjalnie powodować uszkodzenia.
- **Niedobór witamin:** jeśli zdiagnozowano i nie leczono niedoboru witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego, stosowanie podtlenku azotu może nasilić objawy wywołane niedoborem witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego.
- **Niedrożność jelit:** jeśli występuje silny ból brzucha, objaw, który może wskazywać na niedrożność jelit, ENTONOX może nasilić wzdęcie jelit.
- **Urazy twarzy i zuchwy,** przy których użycie maski twarzowej może powodować trudności lub ryzyko.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Proszę również poinformować lekarza o następujących objawach/dolegliwościach:

- **Obniżony poziom świadomości lub przetrwałe objawy splątania:** Należy poinformować lekarza, jeśli występują objawy złego samopoczucia lub uczucia niepełnego obudzenia w wyniku urazu lub choroby. Jest to ważna informacja, gdyż w wyniku działania uspokajającego podtlenku azotu zawartego w ENTONOXie istnieje ryzyko zwiększonego działania uspokajającego mającego wpływ na naturalne odruchy obronne.
- **Dolegliwości ze strony ucha:** na przykład zapalenie ucha, ponieważ, ENTONOX może zwiększać ciśnienie w uchu środkowym.
- **Historia nadużywania środków odurzających/leków** ponieważ ryzyko powstania uzależnienia od podtlenku azotu jest wyższe w przypadku powtarzającego się jego użycia. Lekarz zdecyduje, czy można zastosować ENTONOX w takim przypadku.
- **Niedobór witamin:** Jeśli podejrzewa się niedobór witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego, podtlenek azotu może nasilać objawy wywołane przez niedobór witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego.

Lekarz zdecyduje, czy można zastosować ENTONOX.

Powtarzające się lub długotrwałe stosowanie podtlenku azotu może nasilać zagrożenie niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, co może prowadzić do uszkodzenia szpiku kostnego lub systemu nerwowego. Lekarz może skierować na badania krwi przed i po zastosowaniu aby ocenić konsekwencje możliwego niedoboru witaminy B<sub>12</sub>.

### ENTONOX a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Metotreksat stosowany w leczeniu np. reumatoidalnego zapalenia stawów. Przyjmowanie ENTONOXu z metotreksatem może mieć wpływ na liczbę krwinek.
- Inne leki, które wpływają na mózg lub jego funkcje, np. benzodiazepiny (leki uspokajające) oraz leki podobne do morfiny, należy poinformować o tym lekarza. ENTONOX może nasilać działanie tych leków. ENTONOX w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy, zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

- Bleomycyna (stosowana w leczeniu nowotworów) lub amiodaron (do leczenia arytmii serca) przed przyjęciem ENTONOXu, ponieważ istnieje możliwość toksycznego działania na płuca z powodu wysokiego stężenia tlenu.
- Nitrofurantoina lub antybiotyki o podobnym działaniu (w leczeniu infekcji)

ENTONOX nasila działania niepożądane tych leków.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed przyjęciem tego leku.

ENTONOX może być stosowany w czasie ciąży, jeśli lekarz uzna to za klinicznie wskazane. Może być również stosowany podczas porodu. Gdy stosowany blisko terminu porodu, należy obserwować dziecko w kierunku wystąpienia trudności w oddychaniu (depresja układu oddechowego) oraz innych działań niepożądanych.

ENTONOX może być stosowany w okresie karmienia piersią, jednak nie powinien być stosowany w samym momencie karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy mieć świadomość, że po przyjęciu leku ENTONOX należy odpocząć. Podtlenek azotu będący składnikiem leku ENTONOX zostaje szybko usunięty z organizmu po krótkim wdychaniu. Wpływ na zdolności poznawcze może utrzymywać się przez kilka godzin. Ze względów bezpieczeństwa należy unikać prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn i wykonywania skomplikowanych czynności do czasu powrotu pełnej sprawności (przynajmniej 30 minut).

Należy poradzić się profesjonalisty, czy prowadzenie pojazdów jest bezpieczne dla pacjenta.

## **3. Jak stosować ENTONOX**

ENTONOX zawsze jest podawany przez przeszkolony personel, który jest zaznajomiony z tą postacią leku. W czasie podawania leku ENTONOX zarówno pacjent, jak i podawanie leku powinno być monitorowane, by zapewnić bezpieczeństwo stosowania. Po zakończeniu podawania pacjent będzie pod nadzorem kompetentnego personelu aż do czasu odzyskania pełnej świadomości.

ENTONOX zawsze należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki. Lekarz lub pielęgniarka powinien wyjaśnić pacjentowi na czym polega stosowanie leku ENTONOX, jak on działa i jakie są efekty jego działania.

Zwykle ENTONOX wdycha się przez maskę twarzową połączoną ze specjalnym zaworem, dzięki czemu pacjent własnym oddechem w pełni kontroluje przepływ gazu. Zawór otwiera się tylko podczas wdechu. ENTONOX można także podawać przez tzw. maskę nosową.

Niezależnie od tego, której maski się używa, należy oddychać zwyczajnie biorąc normalne oddechy przez maskę.

### **Stosowanie u dzieci**

U dzieci, które 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.

Po zaprzestaniu stosowania produktu ENTONOX należy odpoczywać i do czasu odzyskania pełnej świadomości.

### **Środki ostrożności**

- Surowo zabronione jest palenie lub używanie otwartego ognia w pomieszczeniach, gdzie odbywa się leczenie lekiem ENTONOX.
- ENTONOX przeznaczony jest wyłącznie do celów medycznych.

Sprawdź również instrukcje przechowywania i użytkowania butli (5. Jak przechowywać ENTONOX)

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ENTONOX**

Jest bardzo mało prawdopodobne, by pacjent otrzymał zbyt dużo gazu, ponieważ to pacjent kieruje podażą gazu, a mieszanina gazów jest stała (zawiera 50% podtlenku azotu i 50% tlenu).

Gdyby pacjent oddychał szybciej niż normalnie i przez to przyjąłby więcej podtlenku azotu, może się poczuć zauważalnie zmęczony i mieć w pewnym zakresie poczucie utraty kontaktu z otoczeniem. W takiej sytuacji należy natychmiast poinformować o tym personel medyczny i zaprzestać podawania.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

### **4.     Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

*Częste* (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów):

Zawroty głowy, uczucie utraty kontaktu z otoczeniem (zamroczenia), euforia, nudności i wymioty

*Rzadkie* (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów):

Silne zmęczenie.

Uczucie ucisku w uchu środkowym, jeśli używa się leku ENTONOX przez dłuższy czas, ponieważ ENTONOX podnosi ciśnienie w uchu środkowym.

Uczucie pełności w brzuchu, ponieważ ENTONOX powoli zwiększa objętość gazu w jelitach.

*O nieznanej częstości występowania:* (nie można ustalić częstości na podstawie dostępnych danych)

Wpływ na czynność nerwów, uczucie ścierpięcia i osłabienia, zazwyczaj w obrębie nóg.

Wpływ na szpik kostny prowadzący do niedokrwistości (obniżonej liczby krwinek czerwonych) i leukopenii (obniżonej liczby krwinek białych).

Można doświadczać też bólu głowy i splątania po odstawieniu leku.

Objawy psychiatryczne jak psychoza, splątanie, lęk odnotowywano niezmiernie rzadko.

Depresja (zahamowanie czynności) oddechowa.

Uzależnienie.

Uogólnione napady padaczkowe.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do:

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać ENTONOX

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.

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.

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.

Opary mogą wywoływać senność i zawroty głowy.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera ENTONOX

- Substancjami czynnymi leku są:
  - podtlenek azotu 50% (medyczny „gaz rozweselający”; wzór chemiczny: N<sub>2</sub>O) i
  - tlen 50% (tlen medyczny; wzór chemiczny: O<sub>2</sub>)
- ENTONOX nie zawiera innych składników.

### Jak wygląda ENTONOX i co zawiera opakowanie

ENTONOX jest bezbarwnym, bezwonny gazem bez smaku, który dostarczany jest w butlach gazowych z zaworami w celu kontroli przepływu gazu.

Postać farmaceutyczna: gaz medyczny sprężony

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

Rozmiar butli w litrach	2	5	10
-------------------------	---	---	----

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

#### Podmiot odpowiedzialny

Linde Sverige AB

Rättarvägen 3

16968 Solna

Szwecja



**Wytwórca**  
Linde Gas AB  
Baltzar von Platens gata 4-6  
SE-749 47 Enköping  
Szwecja

Linde France  
16 avenue de la Saudrune  
Zone industrielle du Bois Vert  
31 120 Portet sur Garonne  
Francja

Linde Gaz Polska Sp. z o.o.  
ul. Żwirowa 4  
33-100 Tarnów  
Polska

LINDE GAZ POLSKA Sp. z o. o.  
Oddział w Warszawie  
ul. Kasprowicza 132  
01-949 Warszawa  
Polska

**Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:**

<b>Austria</b>	<b>LIVOPAN</b>
<b>Belgia</b>	<b>RELIVOPAN</b>
<b>Republika Czeska</b>	<b>ENTONOX</b>
<b>Cypr</b>	<b>ENTONOX</b>
<b>Dania</b>	<b>LIVOPAN</b>
<b>Finlandia</b>	<b>LIVOPAN</b>
<b>Niemcy</b>	<b>LIVOPAN</b>
<b>Grecja</b>	<b>ENTONOX</b>
<b>Węgry</b>	<b>LIVOPAN</b>
<b>Islandia</b>	<b>LIVOPAN</b>
<b>Włochy</b>	<b>LIVOPAN</b>
<b>Luksemburg</b>	<b>RELIVOPAN</b>
<b>Holandia</b>	<b>RELIVOPAN</b>
<b>Norwegia</b>	<b>LIVOPAN</b>
<b>Polska</b>	<b>ENTONOX</b>
<b>Portugalia</b>	<b>LIVOPAN</b>
<b>Hiszpania</b>	<b>ENTONOX</b>
<b>Rumunia</b>	<b>ENTONOX</b>
<b>Słowacja</b>	<b>ENTONOX</b>
<b>Szwecja</b>	<b>LIVOPAN</b>

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**  
**Luty 2022**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl>

---

## **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

### **Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa**

Nie zaobserwowano działań niepożądanych u płodów kobiet zawodowo narażonych na przewlekłe wdychanie podtlenku azotu w czasie ciąży, jeśli zainstalowano odpowiedni system odciągu lub wentylacji. Proszę zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego, aby uzyskać więcej informacji.

Przy pracy z podtlenkiem azotu należy przestrzegać szczególnych środków ostrożności. Podtlenek azotu powinien być podawany zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

ENTONOX powinien być stosowany tylko w pomieszczeniach dobrze wentylowanych i gdzie znajduje się specjalny sprzęt do usuwania nadmiaru gazu. Stosując system odciągania i zapewniając dobrą wentylację unika się dużego stężenia atmosferycznego gazu rozweselającego w otaczającym powietrzu.

Duże stężenie „gazu rozweselającego” w powietrzu atmosferycznym może mieć negatywny wpływ na zdrowie personelu lub innych osób przebywających w najbliższym otoczeniu. W poszczególnych krajach istnieją lokalne wytyczne dotyczące stężenia gazu rozweselającego, jakie nie powinno być przekroczone, tzw. „normy higieniczne”, często wyrażane jako NDS (Największe dopuszczalne stężenie (w miejscu pracy)), średnia wartość w czasie dnia roboczego i NDSC<sub>h</sub> (Największe dopuszczalne stężenie chwilowe (w miejscu pracy)), średnia wartość podczas krótkotrwałej ekspozycji.

Aby mieć gwarancję, że personel nie jest narażony na ryzyko, wartości tych nie należy przekraczać.

Wielokrotne podawanie lub narażenie na działanie podtlenku azotu może prowadzić do uzależnienia. Należy zachować ostrożność w przypadku personelu medycznego zawodowo narażonego na działanie podtlenku azotu.

- Zawór powinien być otwierany powoli i ostrożnie.
- Należy wyłączyć urządzenie w przypadku pożaru lub jeśli nie jest używane.
- W trakcie używania butla musi być zamocowana w odpowiednim wsporniku.
- Należy rozważyć wymianę butli gazowej, jeśli ciśnienie w butli spadło i wskazówka na zaworze znajduje się na żółtym polu.
- Gdy w butli gazowej pozostało niewiele gazu, zawór butli trzeba zamknąć. Ważne, aby pozostawić w butli niewielkie ciśnienie w celu uniknięcia wnikania tam zanieczyszczeń.
- Po użyciu zawór butli musi zostać ręcznie zamknięty „do oporu”. Należy usunąć ciśnienie z regulatora i złącza.

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PODTLENEK AZOTU N<sub>2</sub>O  
gaz medyczny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Dinitrogenii oxidum*

Podtlenek azotu 100%, (gaz skroplony, pod ciśnieniem ok. 50 bar, w temperaturze 15°C).  
Butla zawiera 7 kg lub 28 kg podtlenku azotu.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Podtlenek azotu jest wskazany:

- do wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego, w połączeniu z innymi anestetykami (wziewnymi i dożylnymi);
- w mieszaniu z tlenem do osiągnięcia efektu przeciwbólowego wywołanego płytkim znieczuleniem bez utraty świadomości (np. zmiana opatrunków, badania diagnostyczne, autoanalgeza okołoporodowa).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Osoby stosujące medyczny podtlenek azotu powinny posiadać odpowiednią wiedzę i przeszkolenie w stosowaniu tego gazu leczniczego.

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

Czas podawania nie powinien przekraczać 12 godz. (patrz punkt 4.4).

Podtlenek azotu wykazuje właściwości przeciwbólowe i znieczulające zależnie od dawki. Zależnie od dawki wpływa także na funkcje poznawcze.

Podtlenek azotu stosowany jest najczęściej w mieszaniu z tlenem w proporcji objętościowej 70% podtlenku azotu i 30% tlenu dla podtrzymania znieczulenia lub w proporcji 50% podtlenku azotu i 50% tlenu do wywołania krótkotrwałej analgezji.

Podtlenek azotu, stosowany oddzielnie, zwykle nie wystarcza do wywołania odpowiedniego stanu

uśpienia i dlatego powinien być stosowany w połączeniu z odpowiednimi dawkami innych środków anestetycznych (wziewnych lub dożylnych).

Z większością środków anestetycznych podtlenek azotu wykazuje interakcje o charakterze addycyjnym (patrz punkt 4.5).

Siła działania podtlenku azotu nie zależy w sposób istotny od wieku pacjenta, ale interakcje z innymi środkami anestetycznymi przebiegają w inny sposób w różnym wieku, działając przez to relatywnie silniej u pacjentów w podeszłym wieku.

Podtlenek azotu nie powinien być stosowany w stężeniach większych niż 70% objętościowych, zapewniających bezpieczne stężenie tlenu w mieszaninie. U pacjentów z upośledzonym utlenowaniem tkanek, należy zachować bezpieczne stężenie tlenu w mieszaninie. Podtlenek azotu w stężeniach stanowiących do 50÷60% objętości powietrza wdychanego powoduje analgezję lub znieczulenie, pozostając zazwyczaj bez wpływu na stan świadomości i reakcje na polecenia słowne. W tych stężeniach, oddychanie, krążenie i odruchy obronne są zwykle zachowane w bezpiecznym zakresie.

#### Sposób podawania

Podtlenek azotu należy podawać drogą wziewną, z wykorzystaniem spontanicznej lub kontrolowanej wentylacji.

Podtlenek azotu powinien być podawany w mieszaninie z tlenem przy użyciu przeznaczonego do tego celu urządzenia, dostarczającego *mieszaninę podtlenku azotu i tlenu medycznego*. Urządzenie powinno posiadać system monitorujący i alarmowy, **uniemożliwiający zmniejszenie stężenia tlenu w mieszaninie poniżej 21% objętościowych**.

Podtlenek azotu można stosować tylko w pomieszczeniach z odpowiednią wentylacją, zapobiegającą nadmiernemu gromadzeniu się gazu w powietrzu, zgodnie z obowiązującymi przepisami (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Podtlenek azotu nie powinien być stosowany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na podtlenek azotu.
- u pacjentów prezentujących objawy odmy opłucnowej, zatoru powietrznego, lub po nurkowaniu (z ryzykiem wystąpienia choroby dekompresyjnej), podczas wykonywania pneumoencefalografii w przypadku gdy stosowany jest „by-pass” krążeniowo-oddechowy, prowadzony za pomocą płuco-serca, lub ciężkim urazie głowy, kiedy przestrzeń wypełniona pęcherzykami gazu lub powietrza mogą ulec powiększeniu po podaniu podtlenku azotu.
- u pacjentów po wewnątrzgałkowych iniekcjach gazu (np. SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) z powodu ryzyka powiększania się pęcherzyka gazu, mogącego prowadzić do ślepoty.
- u pacjentów z objawami niedrożności jelit z powodu ryzyka nasilenia się stanu ich napełnienia gazami.
- u pacjentów z niewydolnością serca lub ciężkim zaburzeniem czynności mięśnia sercowego (np. po zabiegu kardiochirurgicznym), kiedy słabsze kardiodepresyjne działanie produktu leczniczego może spowodować dalsze nasilenie się zaburzenia czynności serca.
- u pacjentów z objawami przewlekłego splątania, zaburzeniami funkcji poznawczych lub z innymi objawami, które mogą być związane ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, ponieważ podtlenek azotu może je podwyższać.



- u pacjentów z zaburzeniami świadomości lub nie współpracujących, gdy podtlenek azotu stosowany jest w analgezji, z powodu ryzyka osłabienia odruchów obronnych.

Nie wolno podawać podtlenku azotu bez dodatku tlenu oraz w mieszaninie oddechowej zawierającej mniej niż 30% objętościowego tlenu. Czas podawania w mieszaninie z tlenem nie powinien przekraczać 12 godzin.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### **Ostrzeżenia specjalne**

Medyczny podtlenek azotu powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów po iniekcjach wewnątrzgałkowych, dopiero po uzyskaniu pewności, że od iniekcji upłynął wystarczający czas, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń widzenia, a nawet trwałego uszkodzenia wzroku.

Medyczny podtlenek azotu w dużych stężeniach (>50%) może prowadzić do utraty odruchu krtaniowego i zaburzenia świadomości. W stężeniach powyżej 60 ÷ 70% często powoduje utratę świadomości, co powoduje wzrost ryzyka zaburzenia odruchu krtaniowego.

Podtlenek azotu nie powinien być stosowany w trakcie zabiegów chirurgicznych wykonywanych na drogach oddechowych, z wykorzystaniem technik laserowych, z powodu relatywnie wysokiego ryzyka wybuchu.

Po znieczuleniu ogólnym przeprowadzonym z wykorzystaniem dużego stężenia podtlenku azotu, ryzyko hipoksemii (hipoksemii uogólnionej) zależy nie tylko od składu gazu pęcherzykowego, ale również osłabionej reakcji na hipoksję, hiperkapnię i zmniejszoną wentylację stanowi dobrze udokumentowany problem kliniczny. W takiej sytuacji zaleca się uzupełniające nasycanie tlenem z monitorowaniem utlenowania krwi za pomocą pulsoksymetrii, prowadzone do momentu, kiedy pacjent wykaże objawy powrotu do stanu normalnego.

Podtlenek azotu może wywoływać wzrost ciśnienia w uchu środkowym.

Pojawiły się doniesienia, że przedłużająca się ekspozycja na śladowe stężenia podtlenku azotu powoduje zagrożenie dla zdrowia. Obecnie nie jest możliwe określenie związku przyczynowo-skutkowego między długotrwałą ekspozycją na małe stężenia podtlenku azotu i ogólnym stanem zdrowia. Nie jest jednak możliwe całkowite odrzucenie hipotezy, że długotrwała ekspozycja na podtlenek azotu w mniejszych stężeniach może przyczyniać się do rozwoju chorób nowotworowych lub innych chorób przewlekłych, zmniejszenia płodności, poronienia samoistnego lub wad wrodzonych. Nie można dziś ustalić absolutnie bezpiecznej granicy długotrwałej ekspozycji na podtlenek azotu, gwarantującej całkowitą eliminację wystąpienia zagrożeń dla zdrowia.

Należy dążyć do utrzymania najmniejszego możliwego stężenia produktu leczniczego w środowisku pracy, zgodnie z obowiązującymi przepisami.

Sale operacyjne z klimatyzacją i urządzeniami anestezjologicznymi, połączonymi z systemami odciągu i usuwania resztek gazu z układu oddechowego, stanowią oczywiste, ogólnie stosowane metody służące osiągnięciu optymalnego, wolnego od zanieczyszczeń środowiska pracy.

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

Podtlenek azotu powoduje inaktywację witaminy B12, która jest kofaktorem syntetazy metioninowej. Wskutek długotrwałego podawania podtlenku azotu następuje zakłócenie metabolizmu folianów i zaburzenie syntezy DNA. Długotrwałe lub częste stosowanie podtlenku azotu może wywołać

megaloblastyczne zmiany w szpiku kostnym, mieloneuropatię i podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego. Podtlenek azotu należy podawać pod uważnym nadzorem klinicznym, z kontrolą parametrów hematologicznych. W takich przypadkach należy zasięgnąć porady specjalisty hematologa.

Ocena hematologiczna powinna obejmować ocenę zmian megaloblastycznych w krwinkach czerwonych oraz hipersegmentacji neutrofilii. Toksyczne działanie na układ nerwowy może wystąpić bez niedokrwistości lub makrocytozy i przy zgodnym z normą stężeniu witaminy B<sub>12</sub>. U pacjentów z nierozpoznanym subklinicznym niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, toksyczne działanie na układ nerwowy występowało po jednorazowym narażeniu na podtlenek azotu podczas znieczulenia.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### **Połączenie ze środkami anestetycznymi oraz przeciwbólowymi:**

Podtlenek azotu wykazuje interakcje z innymi wziewnymi anestetykami w sposób addytywny. Produkt leczniczy wykazuje także interakcje ze środkami stosowanymi dożylnie.

Interakcje te w praktyce klinicznej, wpływają na zmniejszenie dawek innych środków łączonych z podtlenkiem azotu, powodując mniejszą depresję układu sercowo-naczyniowego i oddechowego.

##### **Inne interakcje:**

Stosowanie podtlenku azotu powoduje inaktywację witaminy B<sub>12</sub> (kofaktora syntezy metioniny), co powoduje zmianę metabolizmu kwasu foliowego. Dlatego, po przedłużonym podawaniu produktu leczniczego zaburzeniu ulega synteza DNA. Zaburzenia te prowadzą do zmian megaloblastycznych w szpiku kostnym i potencjalnie do mielopatii i podostrej złożonej degeneracji rdzenia kręgowego (patrz także punkt 4.8).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Podtlenku azotu nie wolno stosować w okresie ciąży (zwłaszcza w I i II trymestrze) jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Podtlenek azotu przenika przez łożysko.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, w jakim stopniu podtlenek azotu przenika do mleka ludzkiego.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podtlenek azotu ma wpływ na funkcje poznawcze i psychomotoryczne. Podtlenek azotu ulega bardzo szybkiej eliminacji po zaprzestaniu jego podawania. Niemniej jednak, zasady bezpieczeństwa wymagają, aby kierowanie pojazdami, urządzeniami znajdującymi się w ruchu i wykonywanie innych czynności wymagających aktywności psychomotorycznej odbywały się po upływie odpowiedniego czasu od ekspozycji.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Medyczny podtlenek azotu może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, takich, jak:

- senność,
- zawroty głowy,
- nudności lub wymioty.



Medyczny podtlenek azotu może powodować wystąpienie nudności i wymiotów pooperacyjnych.

Medyczny podtlenek azotu może łatwo przenikać do wypełnionych gazem jam ciała, gdzie może zwiększać ich objętość lub ciśnienie (ucho środkowe, zatoki przynosowe, wzdęte pętle jelitowe, odma opłucnowa). Po wewnątrzgałkowych iniekcjach gazu (np. SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>), efekt ten może spowodować uszkodzenie wzroku, wskutek wzrostu ciśnienia w gałce ocznej i zaburzenia ukrwienia siatkówki.

Medyczny podtlenek azotu może prowadzić do niedokrwistości megaloblastycznej, leukopenii, trombocytopenii oraz objawów mielopatii, opisanych w literaturze po przedłużonym podawaniu podtlenku azotu (patrz punkt 4.5).

U wszystkich pacjentów prezentujących objawy niedoboru witaminy B<sub>12</sub> po stosowaniu podtlenku azotu, należy rozważyć możliwość zastosowania alternatywnych środków anestetycznych.

Uzależnienie, mieloneuropatia, neuropatia, podostre zwyrodnienie rdzenia kręgowego, uogólnione napady padaczkowe - częstość nieznana

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309,

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nadmierne wdychanie podtlenku azotu prowadzi do hipoksemii i utraty przytomności.

W przypadku przedawkowania, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego, zastosować wentylację czystym tlenem i monitorować za pomocą pulsoksymetrii nasycenie krwi tlenem tak długo, aż pacjent zacznie spełniać wszystkie kryteria odpowiedniego utlenowania organizmu i powrotu do pełnego zdrowia. Podczas wentylacji czystym tlenem, podtlenek azotu jest bardzo szybko usuwany z organizmu.

Brak jest antidotum w razie przedawkowania podtlenku azotu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Kod ATC: N01 AX13 Inne leki do znieczulenia ogólnego

Istnieją dane wskazujące, że podtlenek azotu wywiera bezpośredni i pośredni wpływ na liczne systemy neuroprzekaznictwa w mózgu i rdzeniu kręgowym. Interakcja z systemami endogennych receptorów opioidowych w ośrodkowym układzie nerwowym może być jednym z wielu ośrodkowych mechanizmów działania. Co więcej, istnieje poparcie dla teorii, że podtlenek azotu powoduje uwalnianie norepinefryny na poziomie rogu tylnego rdzenia kręgowego, wywierając przez hamowanie rdzeniowe niektóre z działań anty-anksjoceptywnych. Chociaż działanie podtlenku azotu nie jest w pełni wyjaśnione, pojawiają się coraz pewniejsze dowody świadczące o jego interakcji z licznymi

szlakami neuroprzekaznictwa.

Podtlenek azotu wywiera wyraźne działanie na percepcję i funkcje poznawcze zależnie od dawki, które występuje od stężenia na poziomie 15% objętościowych w mieszaninie. Stężenia powyżej 60÷70% objętościowych powodują zanik reakcji na polecenia słowne. Produkt leczniczy wykazuje zależne od dawki właściwości przeciwbólowe, widoczne przy stężeniach końcowydechowych wynoszących około 20% objętościowych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Podtlenek azotu jest podawany drogą wziewną i jego wychwyt zależy od gradientu ciśnienia między wdychanym powietrzem a krwią przepływającą przez wentylowane pęcherzyki płucne.

Dystrybucja w tkankach ciała zależy od rozpuszczalności wynikającej ze współczynników rozpuszczalności (podziału) w różnych tkankach. Mała rozpuszczalność produktu leczniczego we krwi i innych kompartmentach prowadzi do szybkiego wyrównania stężenia wdychanego i końcowydechowego. Podtlenek azotu jest środkiem szybko nasycającym. Osiąga stan równowagi w organizmie pacjenta znacznie szybciej niż inne anestetyki wziewne. Podtlenek azotu nie jest metabolizowany, ale stopniowo wydalany w pęcherzykach płucnych a następnie wydychany. Eliminacja produktu leczniczego zależy wyłącznie od wydalenia pęcherzykowego i wentylacji. Czas eliminacji podtlenku azotu po przerwaniu jego podawania jest podobny do szybkości nasycania. Z powodu małej rozpuszczalności we krwi a także innych tkankach, zarówno „nasycenie”, jak i „wypłukanie” przebiegają szybko, relatywnie szybciej niż w przypadku innych anestetyków wziewnych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach wykazały potencjalną możliwość wystąpienia, po długotrwałym stosowaniu podtlenku azotu, przypadków obumarcia płodu, zaburzenia wzrostu i zaburzenia rozwoju kości.

# **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Nie zawiera.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Medyczny podtlenek azotu może być podawany w połączeniu z tlenem medycznym lub chlorowcowanymi środkami wziewnymi.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

### **Przechowywanie butli z gazami medycznymi:**

Butle powinny być przechowywane w dobrze wentylowanym miejscu, przeznaczonym do przechowywania gazów medycznych.

Butle należy przechowywać pod dachem, zabezpieczone przed działaniem niekorzystnych czynników atmosferycznych, w miejscu suchym i czystym, z dala od materiałów łatwopalnych i nie należy wystawiać ich na działanie skrajnych temperatur.



Butle należy zabezpieczyć przez uderzeniami lub upadkiem.

Butle zawierające różne rodzaje gazów lub gazy o różnej jakości powinny być przechowywane oddzielnie. Należy również oddzielnie przechowywać butle puste i pełne.

#### **Transport butli:**

Większe butle należy transportować na odpowiednim wózku, przeznaczonym do tego celu.

Szczególną uwagę należy zwracać na to, aby osprzęt podłączony do butli nie odłączył się.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowania (wraz z materiałem, z jakiego są wykonane):

Butle stalowe o pojemności wodnej: 10 l i 40 l zawierające odpowiednio: 7 kg i 28 kg medycznego podtlenku azotu.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### **Zalecenia ogólne**

Nigdy nie stosować olejów lub smarów – nawet wtedy, gdy zawór butli zacina się lub podłączenie reduktora sprawia trudności. Zawory i osprzęt do nich podłączony obsługiwać rękami czystymi i nie natłuszczonymi (np. kremami do rąk). Stosować tylko standardowy osprzęt, przeznaczony do podtlenku azotu podawanego wziewnie.

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

#### **Przygotowanie do użycia**

Przed użyciem butla powinna być umieszczona w temperaturze 20°C przynajmniej na 6 godz.

Przed podłączeniem osprzętu usunąć plombę zabezpieczającą zawór.

Stosować wyłącznie reduktory przeznaczone do medycznego podtlenku azotu. Sprawdzić, czy króćce zaworu i reduktora są czyste oraz czy są w dobrym stanie.

**Nigdy nie stosować narzędzi do mocowania reduktorów ciśnienia lub regulatorów przepływu, zaprojektowanych do mocowania ręcznego, ponieważ może to doprowadzić do uszkodzenia połączenia.**

Zawór butli otwierać powoli – otworzyć go, na co najmniej pół obrotu.

Zgodnie z instrukcją dołączoną do reduktora, sprawdzić czy występuje jakikolwiek wyciek gazu. Nie próbować zapobiegać wyciekowi z zaworu lub osprzętu w inny sposób niż poprzez wymianę uszczelnień, stosując wyłącznie oryginalne części.

W przypadku trwania wycieku, zamknąć zawór butli i odłączyć reduktor. Oznakować uszkodzoną butlę, odstawić i zwrócić do dostawcy.

#### **Stosowanie gazu z butli**

Palenie i stosowanie ognia otwartego są bezwzględnie zabronione w obszarach stosowania medycznego podtlenku azotu.

Gazy lecznicze mogą być stosowane wyłącznie do celów leczniczych.

Podczas użytkowania, butla powinna być zamocowana w odpowiednim uchwycie.

Po zakończeniu użytkowania butli, należy zamknąć jej zawór, z użyciem normalnej siły rąk. Wypuścić gaz pozostający w reduktorze lub wężu łączącym z instalacją.

Jeśli ciśnienie w butli obniży się istotnie (do około 3÷5 barów), należy uznać ją za opróżnioną, zamknąć zawór i odłączyć osprzęt. W butli należy pozostawić ciśnienie resztkowe, aby zapobiec jej zanieczyszczeniu.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Linde Gaz Polska Sp. z o. o.  
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17  
31-864 Kraków

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

8122

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 grudnia 1998  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 marca 2014

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.05.2019

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TLEN MEDYCZNY Linde  
gaz

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Oxygenium 99,5%*  
Tlen medyczny nie mniej niż 99,5% (gaz medyczny)

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Wskazaniem do tlenoterapii są wszystkie postacie niedotlenienia. Tlenoterapia jest szczególnie korzystna u pacjentów z prawidłowym zużyciem tlenu, u których stwierdza się zmniejszoną prężność tlenu w mieszanej krwi żyłnej podczas oddychania powietrzem atmosferycznym.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Celem tlenoterapii jest zapewnienie ciśnienia parcjalnego tlenu w krwi tętniczej ( $\text{PaO}_2$ ) nie niższego niż 8,0 kPa (60 mmHg) lub saturacji hemoglobiny krwi tętniczej jest nie niższej niż 90%, przez modyfikację stężenia tlenu w mieszaninie wdechowej ( $\text{FIO}_2$ ).

Dawkę trzeba regulować w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Stężenie tlenu w mieszaninie wdechowej trzeba modyfikować w zależności od konkretnego zapotrzebowania danego pacjenta, biorąc pod uwagę ryzyko zatrucia tlenem (patrz punkt 4.9).

Ogólne zalecenie jest następujące: celem musi być najniższa dawka –  $\text{FIO}_2$  – która umożliwia osiągnięcie pożądanego wyniku leczenia, bezpieczne  $\text{PaO}_2$ . W ciężkiej hipoksji mogą być wskazane stężenia tlenu w mieszaninie wdechowej, które mogą wiązać się z ryzykiem zatrucia tlenem.

Leczenie należy ciągle monitorować i mierzyć efekt leczenia za pomocą  $\text{PaO}_2$  lub alternatywnie saturacji tlenem krwi tętniczej ( $\text{SpO}_2$ ).

W krótkoterminowej tlenoterapii należy utrzymywać takie stężenie tlenu w mieszaninie wdechowej ( $\text{FIO}_2$ ) (należy unikać  $\text{FIO}_2 > 0,6 \text{ \%} = 60\% \text{ O}_2$  we wdychanej mieszaninie), aby z lub bez dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego w drogach oddechowych (PEEP) lub stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP), utrzymywać ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej ( $\text{PaO}_2$ )  $> 8 \text{ kPa}$ .

Krótkoterminową tlenoterapię trzeba monitorować powtarzając pomiary gazów we krwi tętniczej ( $\text{PaO}_2$ ) lub pulsoksymetrii, która dostarcza liczbową wartość saturacji hemoglobiny tlenem ( $\text{SpO}_2$ ). Jednakże te wskaźniki są jedynie pośrednimi miernikami utlenowania tkanek. Największe znaczenie ma ocena kliniczna leczenia.

W długoterminowym leczeniu zapotrzebowanie na suplementację tlenu należy określić z użyciem pomiarów gazów we krwi tętniczej. Nadmiernej retencji dwutlenku węgla zapobiega się monitorując zawartość gazów we krwi, dostosowując tlenoterapię u pacjenta z hiperkapnią.

Jeżeli tlen jest mieszany z innymi gazami, jego stężenie we wdychanej mieszaninie gazów ( $\text{FiO}_2$ ) trzeba utrzymywać na poziomie co najmniej 21% we wdychanym gazie. Stężenie tlenu w mieszaninie wdechowej można zwiększyć maksymalnie do 100%.

Noworodkom można podawać maksymalnie 100% tlenu, jeżeli istnieje taka konieczność. Należy jednakże prowadzić uważny monitoring w czasie leczenia. Powszechnie zaleca się unikanie stężeń tlenu przekraczających 40% w związku z ryzykiem uszkodzenia soczewki lub zapadnięciem płuc. Należy monitorować ciśnienie tlenu we krwi tętniczej ( $\text{PaO}_2$ ) i jeżeli  $\text{PaO}_2$  utrzymywane jest poniżej 13,3 kPa (100 mmHg) i unika się dużych wahań utlenowania krwi, ryzyko uszkodzenia oczu jest mniejsze.

#### Hiperbaryczna tlenoterapia:

Oksygenacja hiperbaryczna (HBO) oznacza dostarczanie 100% tlenu pod ciśnieniem powyżej 1,4-krotnie wyższego od ciśnienia atmosferycznego na poziomie morza (1 atmosfera = 101,3 kPa = 760 mmHg). Dla bezpieczeństwa ciśnienie stosowane w HBO nie powinno przekraczać 3 atmosfer.

Czas trwania pojedynczego leczenia HBO przy ciśnieniu 2 do 3 atmosfer normalnie wynosi od 60 minut do 4 – 6 godzin, w zależności od wskazania. Jeżeli jest to konieczne, można powtarzać sesje 2 do 3 razy na dobę, w zależności od wskazania i stanu klinicznego pacjenta. Do leczenia zakażeń tkanek miękkich i ran hipoksycznych, które nie odpowiadają na zazwyczaj stosowane standardowe leczenie konieczne są często liczne sesje.

HBO powinna być stosowana przez personel wyszkolony do stosowania tego rodzaju leczenia.

Kompresja i dekompresja powinny przebiegać powoli, zgodnie z rutynowym schematem, aby uniknąć ryzyka związanego z uszkodzeniem ciśnieniowym (barotrauma).

#### Sposób podawania

Tlen jest podawany do powietrza wdychanego

Tlen może być także podawany poprzez tak zwany oksygenator bezpośrednio do krwi, między innymi w trakcie operacji kardiochirurgicznej przy użyciu sercowo-płucnego systemu omijającego lub innych warunków wymagających krążenia pozaustrojowego.

Najlepiej jest podawać tlen za pomocą specjalnego urządzenia. Za pomocą tego urządzenia tlen jest podawany do wdychanego powietrza i w czasie wydechu wydychany gaz wraz z całym nadmiarem tlenu wydostaje się z organizmu pacjenta i miesza się z otaczającym powietrzem (system bez oddychania zwrotnego, bez ponownego wdychania wydychanego powietrza).

Do znieczulenia stosowane jest często specjalne urządzenie, dzięki któremu wydychany gaz krąży i może być ponownie wdychany (system obiegu zamkniętego z oddychaniem zwrotnym z ponownym wdychaniem wydychanego powietrza).

Istnieje wiele urządzeń przeznaczonych do podawania tlenu.

#### **Systemy niskoprzepływowe:**

Najprostsze systemy, które dostarczają mieszaninę tlenu do powietrza wdychanego, np. system, w którym tlen jest podawany przez prosty przepływomierz połączony z wąsami donosowymi lub maską twarzową.

#### **Systemy wysokoprzepływowe:**

Systemy przeznaczone do dostarczania mieszaniny gazów stanowiącej całe powietrze wdechowe dla pacjenta. Systemy te są przeznaczone do dostarczania stałego stężenia tlenu, na które nie wpływa – nie rozcieńcza – otaczające powietrze, np. maska Venturiego ze stałym przepływem tlenu, w celu uzyskania stałego stężenia tlenu w powietrzu wdechowym.

**Tlenoterapia hiperbaryczna (HBO)** jest stosowana w specjalnie skonstruowanej komorze ciśnieniowej przeznaczonej do tlenoterapii hiperbarycznej, w ramach której można utrzymać ciśnienia maksymalnie trzykrotnie większe od ciśnienia atmosferycznego. HBO można także dostarczać przez bardzo szczelnie dopasowaną maskę twarzową, kaptur uszczelniony wokół głowy lub rurkę dotchawiczą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nie stosować u pacjentów, u których prężność CO<sub>2</sub> w krwi tętniczej przekracza 9,3 kPa, gdyż może to doprowadzić do narkozy dwutlenkowęgłowej z utratą przytomności, a następnie do zgonu pacjenta. Patrz też punkt 4.5.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Ogólna zasada jest następująca: wysokie stężenia tlenu należy stosować przez jak najkrótszy czas wymagany do osiągnięcia pożądanego wyniku i należy prowadzić monitoring przy pomocy powtarzanych badań ciśnienia tlenu we krwi tętniczej (PaO<sub>2</sub>) lub saturacji tlenem hemoglobiny (SpO<sub>2</sub>) i stężenia tlenu we wdychanym powietrzu (FiO<sub>2</sub>).

Istnieją dane literaturowe potwierdzające bezpieczeństwo stężenia tlenu w mieszaninie wdechowej:

Tlen można bezpiecznie podawać w następującym stężeniu przez podane okresy czasu:

- Tlen w stężeniu maksymalnie 100% (FiO<sub>2</sub> 1,0) przez krócej niż 6 godz. -
- Tlen w stężeniu 60 - 70% (FiO<sub>2</sub> 0,6 – 0,7) przez 24 godz.
- Tlen w stężeniu 40 - 50% (FiO<sub>2</sub> 0,4 – 0,5) przez drugie 24 godz.
- Jakiegokolwiek stężenie tlenu > 40% (FiO<sub>2</sub> > 0,4) jest potencjalnie toksyczne po 2 dobach.

Niniejsze wytyczne nie obejmują wcześniaków, gdyż zwłóknienie pozasoczewkowe występuje przy znacznie niższych FiO<sub>2</sub>.

#### **Środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować specjalną ostrożność przy leczeniu noworodków i wcześniaków. Należy stosować bezwzględnie najniższe stężenie, które umożliwi uzyskanie pożądanego efektu, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia uszkodzenia narządu wzroku, zwłóknienia pozasoczewkowego i innych potencjalnie niepożądanych efektów. Należy kontrolować ciśnienie tlenu w krwi tętniczej i utrzymywać poniżej 13,3 kPa (100 mmHg).

W przypadku wysokiego stężenia tlenu we wdychanym powietrzu/gazie obniżane jest stężenie/ciśnienie azotu. W wyniku tego spada stężenie azotu w tkankach i w płucach (pęcherzykach płucnych). Jeżeli tlen jest wychwytywany z pęcherzyków do krwi szybciej niż dodatkowy tlen jest dostarczany przez wentylację pęcherzyków, może dojść do zapadania się pęcherzyków (niedodma). Powstałe obszary niedodmy w płucach mogą upośledzać utlenowanie krwi tętniczej, ponieważ w obszarach niedodmy nie będzie wymiany gazowej pomimo obecności perfuzji – dojdzie do niedopasowania wentylacji/perfuzji – wzrośnie przeciek.

U pacjentów z obniżoną wrażliwością na ciśnienie dwutlenku węgla we krwi tętniczej wysokie stężenia tlenu mogą prowadzić do retencji dwutlenku węgla, który w ekstremalnych przypadkach może prowadzić do narkozy spowodowanej kwasem węglowym.

W tlenoterapii hiperbarycznej kompresja i dekompresja powinny odbywać się powoli, aby uniknąć ryzyka wystąpienia uszkodzenia ciśnieniowego – barotraumy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W trakcie stosowania wysokich stężeń tlenu i jednoczesnej terapii bleomycyną tlen nasila działania niepożądane tego cytostatyku (zwłóknienie tkanki płucnej).

Podczas terapii tlenowej w leczeniu zatruc parakwatem, uszkodzenia tkanki płucnej mogą się pogłębić u pacjentów z wcześniejszymi uszkodzeniami płuc powstałymi podczas leczenia tlenem.

Przeciwwskazaniami do hiperbarycznej terapii tlenowej jest leczenie z użyciem adriamycyny, disulfiramu, cisplatyny, sulfamylonu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie ma wystarczających badań dotyczących terapii tlenowej. U kobiet w ciąży i karmiących piersią stosować tylko w zdecydowanej konieczności.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie dotyczy.

#### 4.8 Działania niepożądane

- Narkoza dwutlenkowowęgłowa z utratą przytomności,
- hipoksja następową wywołana nagłym podaniem czystego tlenu,
- zwłóknienie zasoczkowe u noworodków (zwłaszcza wcześniaków) – stężenie tlenu w inkubatorze nie powinno przekraczać 40%,
- zatrucie tlenem (efekt Paula Berta) – może nastąpić przy stosowaniu tlenu o stężeniu powyżej 70%, a najbardziej charakterystycznym objawem są uogólnione drgawki.
- niedodma pęcherzyków płucnych,
- uczucie podrażnienia krtani i tchawicy, obrzęk błony śluzowej nosa, okresowy ból krtani, kaszel, zapalenie oskrzeli,
- ból ucha, zablokowanie trąbki słuchowej,
- bóle zamostkowe, bóle stawów,
- utrata łaknienia, nudności, wymioty,
- zmniejszenie pojemności życiowej, przeczulice
- zmiany psychiczne,
- zmniejszenie pola widzenia, krótkowzroczność, zaćma.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309,

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie tlenu nie występuje poza warunkami intensywnej opieki medycznej, a ryzyko jego wystąpienia jest większe w czasie terapii hiperbarycznej.

W przypadku wystąpienia toksycznego działania tlenu, poza zmniejszeniem stężenia tlenu należy wdrożyć leczenie w celu podtrzymania czynności fizjologicznych organizmu (np. w przypadku niewydolności oddechowej należy zastosować wspomaganie oddychania).

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Inne środki wspomagające oddychanie.

Kod ATC: V03AN01

Tlen stanowi około 21% powietrza. Tlen jest niezbędny do życia i dla podtrzymania wytwarzania energii przez komórki musi być stale dostarczany do wszystkich tkanek. Tlen jest transportowany drogami oddechowymi do płuc wraz z wdychanym powietrzem. W pęcherzykach płucnych zachodzi wymiana gazowa dzięki różnicy ciśnienia parcjalnego między mieszaniną wdychanego powietrza/gazu, a krwią w naczyniach włosowatych. Tlen jest transportowany w krążeniu układowym, głównie w postaci związanej z hemoglobiną, do łożyska włosniczki w tkankach, gdzie dostaje się do różnych komórek dzięki gradientowi ciśnienia. Ostatecznym celem dla tlenu są

mitochondria w poszczególnych komórkach, w których tlen jest zużywany w reakcji łańcucha enzymatycznego, gdzie tworzona jest energia. Zwiększenie stężenia tlenu w mieszaninie wdechowej we wdychanej mieszaninie gazów, wzrasta gradient ciśnienia parcjalego determinujący transport tlenu do komórek.

Gdy tlen podawany jest pacjentowi pod ciśnieniem większym niż ciśnienie atmosferyczne (HBO), znacznie zwiększa się ilość tlenu, którą krew transportuje do tkanek obwodowych. Przejściowe leczenie hiperbaryczne zapewnia transport tlenu nawet do tkanek obrzękniętych i tkanek słabo perfundowanych i w ten sposób może podtrzymać wytwarzanie energii w komórkach i czynność komórek.

Tlenoterapia hiperbaryczna (HBO) zgodnie z prawem Boyla, zmniejsza objętość pęcherzyków gazu w tkankach proporcjonalnie do ciśnienia, pod jakim jest stosowana.

Tlenoterapia hiperbaryczna (HBO) hamuje wzrost organizmów beztlenowych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wdychany tlen jest wchłaniany – wychwytywany – w mechanizmie zależnym od ciśnienia wymiany gazowej między gazem pęcherzykowym, a krwią w naczyniach włosowatych, która przepływa w ścianie pęcherzyków płucnych.

Tlen jest transportowany, głównie w postaci związanej z hemoglobina, w krążeniu układowym do wszystkich tkanek organizmu. Jedynie bardzo niewielki procent tlenu pozostaje niezwiązany, rozpuszczony w osoczu. W czasie przechodzenia przez tkanki zachodzi transport tlenu do poszczególnych komórek, zależny od ciśnienia parcjalego tlenu. Tlen jest składnikiem komórkowego metabolizmu prowadzącym do wytwarzania energii – tlenowym wytwarzaniu ATP w mitochondriach. Tlen przyspiesza uwalnianie tlenku węgla (CO), który jest związany z hemoglobina i innymi białkami zawierającymi żelazo, i w ten sposób przeciwdziała niekorzystnemu blokującemu działaniu powodowanemu przez wiązanie tlenku węgla z żelazem.

Tlenoterapia hiperbaryczna także prowadzi do uwalniania tlenku węgla z szybkością większą, niż osiągnięta przy oddychaniu 100% tlenem pod normalnym ciśnieniem.

Tlen wychwytywany przez organizm jest wydalany niemalże wyłącznie w postaci dwutlenku węgla powstającego w pośrednich reakcjach metabolizmu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak odpowiednich danych przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa, innych niż przedstawione w omówieniu produktu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Nie zawiera.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**



### ***Przechowywanie butli z gazem medycznym:***

Butle należy przechowywać w dobrze wentylowanym miejscu, przeznaczonym do przechowywania gazów medycznych.

Butle należy przechowywać pod przykryciem, chronić przed złą pogodą i wiatrem, w miejscach suchych i czystych, wolnych od łatwopalnych materiałów i unikając bardzo niskich i bardzo wysokich temperatur.

Należy zachować środki ostrożności, żeby zapobiec uderzeniu i upadkowi butli.

Butle zawierające różne rodzaje i typy gazów należy przechowywać oddzielnie. Pełne i puste butle należy przechowywać oddzielnie.

### ***Transport butli***

Większe butle należy transportować przy użyciu odpowiednich wózków. Należy zwrócić szczególną uwagę na dopilnowanie, aby nie doszło do przypadkowego poluzowania połączonych urządzeń.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butle stalowe o pojemności od 0,5 dm<sup>3</sup> do 50 dm<sup>3</sup> i aluminiowe o pojemności od 2 dm<sup>3</sup> do 10 dm<sup>3</sup> do gazów sprężonych i skroplonych, butle aluminiowe wzmocnione kewlarem wraz z zaworem „zintegrowanym” o pojemności 4,7 dm<sup>3</sup>. Wiązki dla butli stalowych – po 12 butli w wiązce (każda butla w wiązce ma swój zawór, zawory te połączone są wspólnym kolektorem zakończonym 1 zaworem poboru gazu), oraz zbiorniki kriogeniczne od 50 kg do 100 ton, cysterna powyżej 2 ton.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### **Ogólne**

Nigdy nie stosować oleju ani smaru, nawet jeżeli zawór butli zatnie się lub jeżeli trudno jest połączyć regulator. Zaworami i ich składnikami należy posługiwać się rękami czystymi i wolnymi od tłuszczu (kremu do rąk, itp.). Należy używać jedynie standardowych urządzeń, które są dostosowane do tlenu do podawania wziewnego.

Przed użyciem należy sprawdzić, czy butle są zaplombowane.

### ***Przygotowanie do użycia***

Przed użyciem usunąć plombę z zaworu.

Stosować regulatory przystosowane do tlenu medycznego. Sprawdzić, czy połączenie łączące z regulatorem jest czyste i czy połączenia są w dobrym stanie.

**Nigdy nie stosować kombinerek do połączenia regulatorów ciśnienia/przepływu, które są przeznaczone do połączenia ręcznego, gdyż może to doprowadzić do uszkodzenia połączenia.**

Należy delikatnie otwierać zawór butli – co najmniej o pół obrotu.

Sprawdzić, czy nie ma wycieku, zgodnie z instrukcją dołączoną do regulatora. Nie próbować usunąć wycieku z zaworu lub urządzenia w żaden inny sposób niż poprzez zmianę zestawu lub okrągłego pierścienia.

W przypadku wycieku zamknąć zawór i rozłączyć regulator. Oznakować uszkodzone butle, odstawić je na bok i zwrócić do dostawcy.

### ***Stosowanie butli z gazem***

Bezwzględnie zabronione jest palenie i stosowanie otwartego ognia w miejscach stosowania tlenoterapii.

Gazy medyczne należy stosować wyłącznie w celach leczniczych.

W czasie stosowania butli należy ją zabezpieczyć w odpowiednim stojaku.

Gdy w butli pozostanie niewielka ilość gazu (około 2 barów), należy zamknąć zawór butli. Ważne jest, aby pozostawić niewielkie ciśnienie resztkowe w butli, żeby chronić ją przed zanieczyszczeniem.

Po użyciu należy zamknąć zawór butli, stosując normalną siłę. Obniżyć ciśnienie w regulatorze lub połączeniu.



**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Linde Gaz Sp. z o. o.  
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17  
31-854 Kraków

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

8179

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 czerwca 2000  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 lutego 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**