

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Dušikov(I) oksid UTP, medicinski plin, ukapljen

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dušikov(I) oksid (N<sub>2</sub>O), najmanje 98,00 % V/V

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Medicinski plin, ukapljen

Dušikov(I) oksid je bezbojni plin bez mirisa i slatkastog okusa.

Pri tlaku od 50 bara i temperaturi od 20°C nalazi se u tekućem agregatnom stanju.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Dušikov(I) oksid UTP, u ekvimolarnoj koncentraciji s kisikom (50% v/v dušikovog(I) oksida i 50% v/v kisika), primjenjuje se za liječenje kratkotrajnih bolova lakšeg ili srednjeg intenziteta kad je potrebno brzo analgetsko djelovanje u odraslih i djece starije od mjesec dana.
- Dušikov(I) oksid UTP se koristi kao bazični anestetik u kombinaciji s inhalacijskim anestheticima ili intravenskim anestheticima u odraslih i djece starije od mjesec dana. Medicinski kisik se dodaje u koncentraciji od najmanje 21% v/v.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Analgezija*

Primjena Dušikovog(I) oksida UTP u ekvimolarnoj smjesi s kisikom treba započeti neposredno prije nego što se postigne poželjna analgezija. Analgetsko djelovanje je vidljivo nakon 4-5 udisaja i postiže svoj vrhunac nakon 2-3 minute. S primjenom Dušikovog(I) oksida UTP treba nastaviti tijekom bolnog zahvata, ili dok je analgetski učinak poželjan. Nakon prekida primjene/inhalacije, učinci brzo nestaju kroz nekoliko minuta.

Prema pojedinoj reakciji pri ublažavanju bolova, moguće je primijeniti dodatne analgetike.

Dušikov(I) oksid, kao analgetik, u ekvimolarnoj smjesi s kisikom ne smije se koristiti kontinuirano duže od 1 sata i ne smije se koristiti duže od 15 uzastopnih dana.

##### *Anestezija*

Dušikov(I) oksid djeluje kao bazični anestetik za postizanje anestezije. Dušikov(I) oksid, s najvećom dozvoljenom koncentracijom od 79% v/v, ne može inducirati anesteziju ako se primjenjuje sam. U kombinaciji s drugim inhalacijskim anestheticima, dušikov(I) oksid omogućava ubrzano djelovanje oba inhalacijska anestetika putem takozvanog „učinka koncentracije i učinka drugog plina“. Vrijeme indukcije traje 2 - 5 minuta.

Koncentracija dušikovog(I) oksida tijekom faze indukcije nije veća od 79% v/v. Nakon faze indukcije, količina dušikovog(I) oksida potrebnog kao bazični anestetik iznosi između 50% i 70% v/v, dopunjen s medicinskim kisikom. Potrebna količina drugog inhalacijskog anestetika smanjuje se za oko 1% svoje minimalne alveolarne koncentracije (MAK) za svakih 1% inhaliranog volumena dušikovog(I) oksida. Provjerite odgovarajuće informacije o lijeku za doze održavanja dušikovog(I) oksida i dodatnih inhalacijskih anestetika.

U slučaju kombinacije s intravenskom anestetikom, unaprijed se izračunava i primjenjuje smanjena doza intravenskog anestetika na temelju teoretske vrijednosti minimalne alveolarne koncentracije za dušikov(I) oksid (približno 105% v/v). Inhalirana koncentracija dušikovog(I) oksida ne smije prelaziti 70% v/v i treba je smanjiti ovisno o kliničkim parametrima.

Kontinuirana izloženost (>24 sata) dušikovom(I) oksidu povećava rizik od depresije koštane srži. Potrebno je povećati koncentraciju kisika u slučaju predoziranja (vidjeti dio 4.9).

#### Način primjene

Za inhaliranje.

Dušikov(I) oksid primjenjuje se samo nakon miješanja s najmanje 21% kisika, koristeći prikladnu opremu i dobro prijanjajuću masku.

Dušikov(I) oksid treba primjenjivati isključivo stručno osoblje i prema nacionalnim smjernicama. Dušikov(I) oksid smije se primjenjivati samo ako postoji odgovarajuća oprema koja odmah osigurava otvoreni dišni put i po potrebi može započeti s hitnom kardiopulmonalnom reanimacijom.

Primjena se mora provoditi od strane stručnog zdravstvenog osoblja u dobro prozračenim prostorijama, koristeći primjerice pročišćivanje plina i dvostruku masku. Upotreba dvostruke maske za nos preporučuje se za stomatološki zahvat. U vozilima hitne pomoći oprema se može povezati s ispušnim sustavom ili se može koristiti dvostruka maska i maska za bradu. Moraju se poštivati trenutne profesionalne smjernice i zakoni za primjenu dušikovog(I) oksida, posebno u vezi s trudnim osobljem.

Kada se dušikov(I) oksid koristi izvan operacijskih dvorana, povećava se rizik od gubitka svijesti i kome. U takvim je situacijama primjena dušikovog(I) oksida kao analgetika prihvatljiva samo u ekvimolarnoj kombinaciji s 50% kisika. Oprema koja se koristi mora onemogućavati davanje smjesa koje sadrže preko 50% dušikovog(I) oksida.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o primjeni dušikovog(I) oksida u novorođenčadi su oskudni te se njegova uporaba u novorođenčadi ne podržava (vidjeti dio 4.4).

### **4.3. Kontraindikacije**

- Bolesnici kojima je indicirana ventilacija sa 100% medicinskim kisikom.
- Nakon kardiopulmonalne prenosnice sa strojem srce-pluća ili koronarne prenosnice bez stroja srce-pluća.
- Za analgetsku uporabu u bolesnika sa smanjenom razinom svijesti ili poremećenom sposobnošću za suradnju i praćenja uputa, zbog rizika da daljnja sedacija dušikovim(I) oksidom može utjecati na prirodne obrambene reflekse.
- Stanja povezana s tjelesnim šupljinama koje sadrže plin (pneumotoraks, bulozni emfizem pluća, Caissonova bolest ili dekompresijska bolest, nadimanje trbuha).
- Intrakranijalna hipotenzija.
- Akutna opstrukcija crijeva.
- Trauma lica na području gdje je maska postavljena na lice.
- Nakon intraokularne injekcije plina (SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) zbog rizika od daljnjeg širenja mjehurića plina s mogućnošću uzrokovanja sljepoće.
- Kod bolesnika s dijagnosticiranim, ali neliječnim nedostatkom vitamina B<sub>12</sub> ili folatne kiseline (uključujući ranu trudnoću) ili dijagnosticiranim genetskim poremećajem enzimskog sustava koji sudjeluje u metabolizmu ovih vitamina.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prije primjene, dušik treba izbaciti iz opreme za primjenu zbog visokih koncentracija dušikovog(I) oksida koji se obično koristi za indukciju. Bolesnik mora istodobno biti hiperventiliran kisikom.

Udjel kisika u inspiratornoj smjesi ( $F_iO_2$ ) mora se održavati na najmanje 21% tijekom faze indukcije. U praksi se 30% često koristi kao donji prag. Ako je potrebno, udjel inspiratornog kisika može se povećati na 100%. Tlak kisika mora se održavati iznad 8,0 kPa ili 60 mmHg sa saturacijom hemoglobina kisikom > 90%. Obavezno je redovito praćenje mjerenjem parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi ( $PaO_2$ ) ili uporabom pulsne oksimetrije (periferna saturacija ( $SpO_2$ )) i kliničkom procjenom. Cilj je postići učinkovitu koncentraciju kisika u udahnutom zraku koja za pojedinog bolesnika treba biti što manja.

U neočekivanim slučajevima cijanoze tijekom anestezije s uređajem za dovod kisika i dušikovog(I) oksida, prvi korak treba biti zaustavljanje protoka dušikovog(I) oksida.

Ako cijanoza ubrzo ne nestane, bolesnika treba ventilirati korištenjem vreće napunjene zrakom. Ako se cijanoza ponovi, primjenu anestezije u sobi za liječenje treba prekinuti te je potrebno analizirati plinove koji se dovode kroz ispušne ventile.

Po završetku primjene smjese dušikovog(I) oksida i kisika može nastupiti hipoksija kao posljedica izlučivanja dušikovog(I) oksida iz tijela u pluća. Preporučuje se privremena ventilacija pluća sa 100%-tnim medicinskim kisikom nakon prestanka primjene dušikovog(I) oksida.

Potrebno je pratiti tlak i zasićenost kisika kroz 15 minuta po završetku primjene dušikovog(I) oksida.

Učestala primjena ili izlaganje dušikom(I) oksidu može dovesti do ovisnosti. Potreban je oprez kod bolesnika s poznatom zlouporabom tvari ili kod zdravstvenih djelatnika koji su profesionalno izloženi dušikom(I) oksidu.

Posebno upozorenje vrijedi za kontinuiranu primjenu dušikovog(I) oksida duže od 6 sati zbog potencijalnog rizika od kliničkih manifestacija inhibicijskih učinaka metionin sintaze (npr. megaloblastične promjene koštane srži, mijeloneuropatija te subakutna kombinirana degeneracija leđne moždine).

Dušikov(I) oksid uzrokuje inaktivaciju vitamina B12, koji je kofaktor metionin sinteze. Posljedično dolazi do utjecaja na metabolizam folata pa produljena primjena dušikovog(I) oksida ometa sintezu DNA. Produljena ili učestala primjena dušikovog(I) oksida može rezultirati megaloblastičnim promjenama koštane srži, mijeloneuropatijom, te subakutnom kombiniranom degeneracijom leđne moždine. Dušikov(I) oksid ne smije se koristiti bez strogog kliničkog nadzora i praćenja krvne slike. U takvim slučajevima potrebno je konzultirati se s hematologom.

Hematološka procjena treba uključivati provjeru je li došlo do megaloblastičnih promjena eritrocita i hipersegmentacije neutrofila. Neurotoksičnost se može pojaviti i bez anemije, odnosno bez makrocitoze te s normalnim vrijednostima vitamina B12. Kod bolesnika s nedijagnosticiranim subkliničkim nedostatkom vitamina B12, neurotoksičnost se razvila već nakon jednokratne izloženosti dušikom(I) oksidu tijekom opće anestezije.

Praćenje megaloblastične anemije i hipersegmentacije neutrofila preporučuje se bolesnicima s lošim nutritivnim stanjem i lošeg zdravstvenog stanja.

Dušikov(I) oksid pojačava sinergijski učinak na metabolizam folata kad se primjenjuje s metotreksatom i to može dovesti do narušavanja podnošljivosti metotreksata. Alternativne metode liječenja mogu se razmotriti za bolesnike koji koriste metotreksat.

Zbog svog sadržaja dušikovog(I) oksida, Dušikov(I) oksid UTP može povećati tlak u srednjem uhu i drugim šupljinama ispunjenim zrakom (također vidjeti dio 4.3).

Primjenu dušikovog(I) oksida treba provoditi s posebnim oprezom u sljedećim situacijama:

- Primjena dušikovog(I) oksida može povećati tlak u balonu trahealne cijevi.
- Kod bolesnika sa zatajenjem srca ili srčanom disfunkcijom (npr. nakon kardiokirurškog zahvata) kako bi se izbjegao rizik od daljnjeg pogoršanja funkcije srca.
- Hipovolemični bolesnici kao rezultat šoka ili zatajenja srca (teška hipotenzija).
- Bolesnici s pernicioznom anemijom, Kronovom bolesti ili vegetarijanci.
- Bolesnici koji se liječe bleomicinom jer povećana koncentracija kisika tijekom inhalacijske sedacijske tehnike uključuje povećani rizik od plućne toksičnosti.
- Anemija srpastih stanica.
- Tijekom porođaja, gdje se ne preporučuje istodobna primjena dušikovog(I) oksida i opijata, jer bi to moglo uzrokovati gubitak svijesti.
- Nakon intraokularne injekcije mora proći dovoljno vremena kako bi se izbjegao rizik od problema s vidom.
- Istodobna primjena benzodiazepina za anksioznost povezano sa stomatološkim zahvatima, jer bi to moglo uzrokovati gubitak svijesti.
- Naročito tijekom anestezije sevofluranom u bolesnika sa smanjenom autoregulacijskom rezervom i tijekom neurokirurških intervencija, može doći do povećanja cerebralnog protoka krvi i smanjenja krvnog tlaka, ventilacije i srčane frekvencije.

Dušikov(I) oksid je bezbojni plin blago slatkastog mirisa; nije ni toksičan ni zapaljiv, ali jako potiče gorenje; teži je od zraka i nakupljat će se na nižim mjestima.

Kada se koristi dušikov(I) oksid, dio plina naći će se u okolnom zraku kada ga bolesnik izdahne. Korištenje dvostruko prijanjajućih maski za lice i dovoljno visokih brzina ventilacije (20x/sat) trebalo bi osigurati da srednja koncentracija ostane ispod postavljene vrijednosti MAK (najveća dopuštena koncentracija: 50 ppm ili 152 mg/m<sup>3</sup>). Zabilježeni su slučajevi smanjene plodnosti zdravstvenog osoblja nakon višekratnih izlaganja dušikovom(I) oksidu u neadekvatno prozračivanim prostorijama. Vršna izloženost trudnica u drugom i trećem mjesecu nakon posljednje menstruacije posebno je odgovorna za to. Ako se vršna izloženost tijekom tog razdoblja ne može izbjeći, to osoblje ne bi smjelo biti uključeno u aktivnosti u područjima gdje može doći do vršne izloženosti. Važno je da se sadržaj dušikovog(I) oksida u okolnom zraku održava što je moguće nižim i znatno ispod nacionalno određene granične vrijednosti.

Stručnom osoblju se općenito savjetuje da izbjegavaju izravno udisanje zraka kojeg bolesnik izdiše kroz neko vrijeme.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne preporučuje se primjena kod novorođenčadi (nedonoščad ili iznesen termin).

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija**

Nema podataka o farmakokinetičkim interakcijama s drugim lijekovima.

Dušikov(I) oksid izravno djeluje s opijatskim receptorima (podtipovi OP2 i OP3), GABA-receptorima (podtip A) i glutamatnim receptorima (podtip NMDA).

Interakcije s lijekovima koji se istodobno uzimaju mogu se objasniti tim interakcijama.

Svi (inhalacijski) anestetici u interakciji s GABA- i glutamatnim receptorima imaju pojačani učinak na sedacijsko djelovanje dušikovog(I) oksida.

Dušikov(I) oksid smanjuje vrijednost minimalne alveolarne koncentracije inhalacijskih anestetika.

Dušikov(I) oksid koristi se za smanjenje potrebne doze drugih anestetika, ali se također koristi za smanjenje vremena induciranja pri uporabi inhalacijskih anestetika.

Opijati imaju dodatan učinak na analgetsko i sedacijsko djelovanje dušikovog(I) oksida.

Benzodiazepini i barbiturati stupaju u interakciju s benzodiazepinskim receptorom i alosteričnim mjestom vezanja na kompleks GABA-receptora i pojačavaju učinak dušikovog(I) oksida.

Nezasićeni hemoglobin može se pojaviti ako se dušikov(I) oksid kombinira sa sedativima.

Dušikov(I) oksid pojačava opuštajuće djelovanje nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora mišića (uključujući cisatrakurij, pankuronij, galamin, tubokurarin, vekuronij).

Dušikov(I) oksid može utjecati na vitamin B12. Stoga primjenu Dušikovog(I) oksida UTP treba vremenski ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Ovaj učinak nestaje nakon prestanka primjenjivanja dušikovog(I) oksida i istodobne primjene vitamina B12. Inaktivacija vitamina B12 dušikovim(I) oksidom uzrokuje povećanje toksičnosti natrijevog nitroprusida i metotreksata (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 žena izloženih u prvom tromjesečju) ne upućuju na povećanu učestalost malformacija niti na fetalnu/neonatalnu toksičnost nakon jednokratne primjene dušikovog(I) oksida. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Dušikov(I) oksid UTP može se koristiti tijekom trudnoće ako je klinički potrebno. Ako se dušikov(I) oksid koristi neposredno prije porođaja, novorođenče se mora pregledati radi eventualnih nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dušikov(I) oksid u majčino mlijeko. Međutim, kratkotrajna primjena medicinskog dušikovog(I) oksida ne zahtijeva prekid dojenja.

##### Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju dušikovog(I) oksida na plodnost. Ispitivanja na životinjama upućuju da izloženost niskim ( $\leq 1\%$ ) koncentracijama može djelovati na plodnost muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3)

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Dušikov(I) oksid utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Preporučuje se izbjegavati upravljanje vozilima sljedeća 24 sata po završetku anestezije dušikovim(I) oksidom u kombinaciji s drugim anestheticima ili analgeticima.

Nakon završetka kratkotrajne primjene dušikovog(I) oksida za analgeziju, bolesnika koji će morati voziti ili upravljati strojevima treba promatrati sve dok ne nestanu bilo kakve nuspojave i dok bolesnik nije u stanju kakav je bio prije primjene dušikovog(I) oksida.

#### **4.8 Nuspojave**

Poznate nuspojave klasificirane su prema različitim organskim sustavima. Klasifikacija temeljena na učestalosti zapravo nije moguća jer strukturirana ispitivanja u tom kontekstu nisu provedena. Gdje se može napraviti razumna procjena učestalosti na temelju literature, naznačeno je u donjem pregledu.

Konvencija učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko (izolirani slučajevi) ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

##### *Poremećaji krvi i limfnog sustava:*

Nakon primjene dulje od 24 sata primijećeni su teški hematološki poremećaji (megaloblastična anemija, granulocitopenija). Pretpostavlja se da jednokratno izlaganje u trajanju kraćem od 6 sati ne predstavlja rizik.

##### *Psihijatrijski poremećaji:*

Psihoze, konfuzija, anksiolitički i euforični učinci, glavobolja.

Razvoj ovisnost je moguć (učestalost: nepoznato).

*Poremećaji živčanog sustava:*

Smanjenje lokalne cerebralne cirkulacije krvi i lokalne cerebralne konzumacije glukoze.

Psihodisleptički učinci mogu se javiti u odsutnosti kombinacije s drugim anestetikom.

Kombinacija ove vrste je normalna jer dušikov(I) oksid djeluje isključivo kao posrednik narkotičkih učinaka.

Neurološki učinci: epilepsija, generalizirani napadaji (učestalost: nepoznato), sedacija, omaglica, povećani intrakranijski tlak, spastična parapareza. Neurološki učinci kao što su neuropatija, trnci i bockanje po čitavom tijelu, mijeloneuropatija i subakutna degeneracija leđne moždine (učestalost: nepoznato), zabilježeni su s izuzetno visokom i učestalom izloženošću.

Međutim, kod bolesnika s nedijagnosticiranim subkliničkim nedostatkom vitamina B12, neurotoksičnost se pojavila već nakon jednokratne izloženosti dušikovom(I) oksidu tijekom anestezije.

Učinci na tjelesnu temperaturu: maligna hipotermija i hipertermija.

*Poremećaji oka:*

Smanjenje povećanja brzine pokreta oka.

Prolazno povećanje tlaka i/ili volumena oka nakon injekcije s lijekovima koji proizvode plin.

*Poremećaji uha i labirinta:*

Oštećenje srednjeg uha, ruptura bubnjića.

*Srčani poremećaji:* Dušikov(I) oksid može uzrokovati srčanu aritmiju, zatajenje srca, plućnu hipertenziju i sistemsku hipotenziju.

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja:*

Apneja, pneumomediastinum, potkožni emfizem i simptomi usporedivi s reverzibilnim bronhiolitisom.

Difuzijska hipoksija koja traje nekoliko minuta nakon prestanka primjene dušikovog(I) oksida.

Nema dokaza da dušikov(I) oksid uzrokuje hipoksemiju ili pojačano stvaranje sluzi.

*Poremećaji probavnog sustava:*

Mučnina i povraćanje (vrlo često).

Prolazno povećanje tlaka i/ili volumena u crijevima i trbušnoj šupljini.

*Poremećaji jetre i žuči:*

Žutica i povećana koncentracija jetrenih enzima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Posljedice predoziranja dušikovim(I) oksidom rezultiraju izraženim nedostatkom kisika i nisu povezane s učincima povezanim s receptorskom interakcijom dušikovog(I) oksida ili inaktivacijom vitamina B12 s dušikovim(I) oksidom. Nedostatak kisika može dovesti do hipoksije ili cijanoze, ovisno o težini i trajanju.

U slučaju predoziranja, primjena dušikovog(I) oksida mora se odmah zaustaviti, a bolesnik mora biti aktivno ili pasivno ventiliran zrakom ili kisikom dok se zasićenje kisika ne normalizira.

Reverzibilna neurološka toksičnost i megaloblastična promjena koštane srži također su primijećene nakon iznimno dugotrajnog udisanja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Anestetici; Ostali opći anestetici, ATK oznaka: N01AX13

Dušikov(I) oksid je relativno slab anestetik s dobrim analgetskim svojstvima. Analgetsko djelovanje dušikovog(I) oksida temelji se na učinku opioidnih receptora i anestetičkim djelovanjem s učinkom na GABA- i glutamatne receptore. Dušikov(I) oksid nema učinak na opuštanja mišića. U koncentraciji od 50%, dušikov(I) oksid djeluje analgetski; anestetički učinak postiže se samo u koncentraciji od 105% (MAK). Anestetičko djelovanje postiže se samo istodobnom primjenom intravenskih anestetika ili drugih inhalacijskih anestetika. Dodavanjem dušikovog(I) oksida u koncentraciji od 50 do 70% drugim inhalacijskim anestheticima smanjuje srednju minimalnu alveolarnu koncentraciju (MAK) potrebnu za anesteziju za otprilike pola.

Dušikov(I) oksid nema izravan utjecaj na funkciju pluća i izmjenu plinova. Dušikov(I) oksid ima neizravni učinak na izmjenu plinova jer je dušikov(I) oksid topiviji u krvi od dušika. To znači da dušikov(I) oksid ulazi u pluća puno brže od dušika, tako da se povećavaju koncentracije (parcijalni tlakovi) drugih plinova, kisika i svih drugih anestetika koji se istodobno udišu. Tijekom prve faze (5 minuta) primjene dušikovog(I) oksida, unos ostalih plinova se povećava dok se ne postigne izjednačavanje koncentracije udahnutog i izdahnutog dušikovog(I) oksida. Ugljikov dioksid bit će prisutan u većoj koncentraciji u izdahnutom zraku u prvoj fazi primjene dušikovog(I) oksida.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Udahnuti dušikov(I) oksid apsorbira se izmjenom plina ovisnom o tlaku između alveolarnog plina i kapilarne krvi koja prolazi kroz alveole. Dušikov(I) oksid se transportira u otopljenom obliku sistemskom cirkulacijom u sva tkiva u tijelu. Dušikov(I) oksid se apsorbira brzo nakon udisanja. Alveolarna koncentracija približna je koncentraciji koja se udahne unutar 5 minuta. Učinak se postiže nakon 2 do 5 minuta. Koeficijent raspodjele dušikovog(I) oksida u krvi je mali i iznosi 0,47.

#### Distribucija

Koncentracija u tkivu koje je dobro opskrbljeno krvlju, posebno u mozgu, približna je koncentraciji koja se udahne unutar 5 minuta. Dušikov(I) oksid otapa se u krvi 35 puta brže nego dušik. To znači da dušikov(I) oksid ulazi u tjelesne šupljine ispunjene zrakom puno brže nego što dušik iz njih uspije izaći. Ako šupljina ima krute stjenke, tlak će se povećati; ako stjenke nisu krute, volumen se povećava. To rezultira kontraindikacijama kao što su pneumotoraks, zračna embolija i izražena distenzija abdomena na primjer.

#### Metabolizam

Dušikov(I) oksid se ne metabolizira; jedina konverzija koja se događa je reakcija s vitaminom B12.

#### Eliminacija

Dušikov(I) oksid brzo se eliminira nepromijenjen kroz pluća, dok se manji dio eliminira kroz crijeva i kožu.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Neklinički podaci pokazuju da kronična izloženost koncentracijama dušikovog(I) oksida ( $\leq 1\%$ ) nije embriotoksična niti teratogena za štakore, ali ukazuju da dušikov(I) oksid može izazvati male promjene u plodnosti mužjaka i ženki štakora (mali trend povezan s dozom prema malom porastu resorpcije i smanjenju živorođenih).

Smanjena plodnost povećala je smrtnost fetusa te je primijećen povećan rizik od pobačaja, smanjen rast fetusa, abnormalnosti kostiju i *situs inversus* kod glodavaca koji su kontinuirano bili izloženi visokim koncentracijama dušikovog(I) oksida.

Kratkotrajna izloženost dušikovom(I) oksidu može uzrokovati reverzibilno oštećenje neurona u stražnjem cingulatu/retrosplenijalnom korteksu. Dodatna izloženost može rezultirati smrću neuronskih stanica. Ovi neurotoksični učinci, uključujući staničnu smrt, mogu se spriječiti GABA-mimetičkim anestetici. Čini se da je trajanje blokade receptora za glutamat (podtip NMDA) odlučujući čimbenik u ovom procesu. Nejasno je mogu li se i, ako mogu, u kojoj mjeri ti učinci očekivati na ljudima, a do danas nisu zabilježeni učinci, iako se dušikov(I) oksid koristi više od 150 godina.

Dušikov(I) oksid inaktivira vitamin B12, koenzim metionin sintaze, enzima koji osigurava sintezu tetrahidrofolata i metionina, neophodnih za sintezu DNA i procese metilacije u tijelu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Nema

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

Dušikov(I) oksid UTP, medicinski plin, ukapljen, u čeličnim bocama  
5 godina

Dušikov(I) oksid UTP, medicinski plin, ukapljen, u autocisterni  
3 mjeseca

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Dušikov(I) oksid UTP, ukapljen, u čeličnim bocama:

- čuvati na sobnoj temperaturi, zaštićeno od sunčevih zraka i drugih izvora topline;
- boce moraju biti zaštićene od prevrtanja;
- zabranjeno je bacati boce i lupati po ventilu;
- zabranjeno je boce skladištiti na stubištu, hodnicima, prolazima i u prostorijama gdje se obavlja potrošnja;
- zabranjena je zlouporaba spremnika pod tlakom, kao i punjenje istih od strane korisnika;
- za medicinske svrhe smije se koristiti samo originalno punjenje;
- sve cjevovode i armature treba držati čiste od ulja i masti;
- pri skladištenju i korištenju treba poštivati tehničke propise i norme o posudama pod tlakom;
- boce vratiti pod tlakom od minimalno 2 bara.

Dušikov(I) oksid UTP, ukapljen, u autocisterni:

Dušikov(I) oksid se autocisternom distribuira i puni u skladišne spremnike u bolnicama. Prijevoz dušikovog(I) oksida u autocisterni reguliran je ADR pravilima.



Dušikov(I) oksid UTP, ukapljen, u autocisterni treba čuvati pri temperaturi od –20 do +60°C, dalje od izvora topline i otvorenog plamena.

- Zabranjena je zlouporaba spremnika pod tlakom, kao i punjenje istih od strane korisnika;
- Sve cjevovode i armature treba držati čiste od ulja i masti

Za medicinske svrhe smije se koristiti samo originalno punjenje

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Dušikov(I) oksid UTP, ukapljen, u čeličnim bocama

Dušikov(I) oksid UTP, ukapljen opremljen je u čeličnim bocama volumena 10 i 40 litara.

Nalazi se pod tlakom od 50 bara pri 20°C.

Dušikov(I) oksid UTP, ukapljen, u autocisterni:

Dušikov(I) oksid UTP, ukapljen opremljen je u autocisterne volumena 7365, 8595, 10638, 15139 i 22950 litara.

Nalazi se pod tlakom od 25 bara pri temperaturi –10°C.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Dušikov(I) oksid UTP primjenjuje se preko posebnih anestezioloških aparata isključivo prema uputama anesteziologa ili odgovarajuće kvalificirane osobe.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UTP d.o.o.

Pula, Sv. Polikarpa 4

HRVATSKA

tel: 052 214 886

fax: 052 215 056

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-027697384

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

11.01.2007./24.07.2017.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

17. prosinca 2020.