

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NIONTIX, medicínální plyn, zkapalněný

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivou látkou je oxid dusný 100 % (V/V).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Medicínální plyn zkapalněný.

Bezbarvý plyn, nasládlého zápachu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Oxid dusný je indikován

- Jako anestetikum, pro užití v kombinaci s jinými anestetiky podanými intravenózně nebo inhalačně.
- Jako analgetikum / sedativum v situacích, kdy je vyžadována analgezie/ sedace s rychlým začátkem a kompenzací.

Může být užíván u pacientů všech věkových kategorií.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Oxid dusný je podáván zdravotnickým personálem s odpovídajícím vzděláním a znalostmi o používání tohoto medicínálního plynu.

NIONTIX, plyn pro inhalaci smí být podáván jen, je-li okamžitě dostupné vybavení k zajištění volných dýchacích cest a zahájení resuscitace.

### Dávkování

Oxid dusný vykazuje v závislosti na dávce různé analgetické a sedativní vlastnosti a účinek na kognitivní funkce.

### Analgezie/ sedace

Při vdechování koncentrací do 50% vyvolává oxid dusný analgezii/ sedaci/ anxiolýzu, ale obvykle bez narušení vědomí a reakcí na verbální příkazy.

Je zdokumentováno, že pro analgezii je v některých případech efektivní koncentrace 30%, obecně dostačující koncentrace je 50% (vyšší koncentrace např. 70% jsou používány při anestéziích/ při určitých sedativních aplikacích např. v zubním lékařství 70%).

Dýchání, krevní oběh, obranné reflexy jsou při těchto koncentracích obvykle bezpečně zachovány.

### *Anestézie*

Pro anestézii jsou používány koncentrace oxidu dusného v rozmezí 35 až 75 % objemu ve směsi s kyslíkem nebo v kombinaci s jinými anestetiky, neboť oxid dusný samotný často nevyvolává dostatečný anestetický efekt.

Oxid dusný má aditivní účinek k většině dalších anestetik (viz bod 4.5).

Je obvykle používán v kombinaci s kyslíkem v poměru 1 díl kyslíku a 2 díly oxidu dusného za vzniku směsi 66% oxidu dusného/33% kyslíku, která je anestetickým dýchacím zařízením dodávána po celou dobu operace. Minimální alveolární koncentrace (MAC) oxidu dusného je okolo 104%. 66% oxidu dusného je ekvivalentní přibližně 63% MAC.

Účinky oxidu dusného nejsou v převážné míře závislé na věku, ale v interakci s dalšími anestetiky se účinek podle věku liší. Ve vyšším věku vyvolávají anestetika relativně větší účinek.

Oxid dusný nesmí být podán ve vyšší koncentraci než 70%-75%, kdy už nemůže být zaručen bezpečný podíl kyslíku. U pacientů se sníženou oxygenací je třeba podávat bezpečný podíl kyslíku.

### *Pediatrická populace*

Doporučené dávkování pro dětskou populaci se neliší. Je nutné zvážit potenciální riziko zvýšené sedace a ohrožení obranných reflexů při použití oxidu dusného pro dětskou populaci.

### Způsoby podání

Oxid dusný musí být podáván inhalačně, buď spontánně nebo řízenou ventilací. Musí být podáván v kombinaci s kyslíkem, pomocí speciálního zařízení provádějícího míchání oxidu dusného s medicínálním kyslíkem. Zařízení musí být vybaveno monitorováním obsahu kyslíku a alarmem, pro případ poklesu koncentrace kyslíku pod 21 %.

Oxid dusný smí být podáván jen v místech s řádnou ventilací a/nebo s odsávacím zařízením

zabraňujícím vzniku nadměrné koncentrace oxidu dusného v okolním vzduchu. (viz bod 4.4.).

### 4.3 Kontraindikace

Během inhalace oxidu dusného může dojít k expanzi plynových bublin (plynová embolie) a uzavřených prostorů naplněných plynem vzhledem k vyššímu difuznímu koeficientu oxidu dusného.

Oxid dusný je proto kontraindikován:

- U pacientů s prokázaným nebo suspektním pneumotoraxem, plynovou embolií, nebo v dalších případech, kdy jsou tělní dutiny naplněny plynem např.:
  - bezprostředně po potápění (riziko dekompresní nemoci)
  - po kardiopulmonárním by-passu při použití mimotělního oběhu
  - při vážném poranění hlavy
  - u pacientů s nitrooční injekcí plynu (např. SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>), dokud se zmíněný plyn kompletně neabsorbuje, vzhledem k riziku další expanze plynové bubliny, která může vést k oslepnutí
  - během nebo krátce po operaci středního ucha
  - u pacientů s těžkou břišní distenzí plyny
- U pacientů se srdeční nedostatečností nebo závažnou srdeční dysfunkcí (např. po operaci srdce), kdy drobný kardiodepresivní účinek oxidu dusného může zapříčinit zhoršení srdečního výkonu.
- U pacientů se známkami zmatenosti, změn kognitivních funkcí nebo dalšími příznaky zvýšeného intrakraniálního tlaku, protože oxid dusný může způsobit další zvýšení intrakraniálního tlaku.
- Při analgezií u pacientů se sníženým vědomím a/nebo schopnosti spolupracovat z důvodu rizika ztráty obranných reflexů.
  - V těhotenství (viz bod 4.6)

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Zvláštní upozornění

V pracovním prostředí by měla být udržována co možná nejnižší koncentrace oxidu dusného odpovídající místním předpisům.

V současné době není možné jednoznačně určit negativní účinky nízkých koncentrací oxidu dusného na zdravotní stav. Riziko poškození plodnosti, které bylo hlášeno při chronické expozici nízkým koncentracím oxidu dusného ve špatně větraných prostorách u lékařského a zdravotnického personálu nelze úplně vyloučit,

Operační místnosti, kde je často používán oxid dusný musí mít ventilaci nebo systém pro odtažení

přebytečného plynu, který umožní udržení koncentrací oxidu dusného v okolním prostředí pod limity národních směrnic.

NIONTIX smí být podáván pouze tam, kde je možné ho kombinovat s kyslíkem a v přítomnosti personálu se znalostí poskytnutí první pomoci.

#### Zvláštní opatření při použití

Experimentálně bylo prokázáno, že oxid dusný má slabě depresivní účinky na kontrakce srdečního svalstva, což je kompenzováno slabým nárůstem sympatické stimulace srdce, takže není zaznamenán vliv na oběhové funkce. Přesto musí být oxid dusný podáván pacientům se srdečním selháváním nebo vážnými srdečními dysfunkcemi opatrně.

Oxid dusný inhibuje metabolismus vitamínu B<sub>12</sub> a kyseliny listové, proto musí být používán opatrně u pacientů s podezřením na jejich nedostatek, tj. jejich snížený příjem a/ nebo absorpci nebo genetickou perturbaci systému, a u imunokompromitovaných pacientů.

Oxid dusný nemá být používán dlouhodobě, například jako sedativum na jednotkách intenzivní péče. Možnost nahrazení nebo substituční terapie vitamínem B<sub>12</sub>/kyselinou listovou má být zvážena u dlouhodobého používání překračujícího 6 hodin.

Oxid dusný může ve vysokých koncentracích (> 50 %) vést ke ztrátě laryngeálních reflexů a ke snížení úrovně vědomí. V koncentracích vyšších než 60 – 70 % často způsobuje bezvědomí a riziko poškození laryngeálních reflexů se zvyšuje.

Podávání NIONTIXU může zvýšit tlak v katetrizačních balóncích, např. při tracheální intubaci.

Oxid dusný nemá být používán v průběhu laserové chirurgie v dýchacích cestách z důvodů rizika explozivního požáru.

Po celkové anestézii skládající se z vysoko procentního oxidu dusného je riziko hypoxémie (difusní hypoxémie) všeobecně známým klinickým problémem závislým nejen na složení alveolárních plynů, ale také na reakci pacienta na hypoxii, hyperkapnii a hypoventilaci. Po celkové anestézii je doporučeno dodávat kyslík a monitorovat saturaci kyslíkem pulsním oxymetrem, dokud pacient nejeví adekvátní známky zotavení.

Oxid dusný způsobuje zvýšení tlaku ve středouší.

#### Pediatrická populace

Oxid dusný difunduje do vzduchem vyplněných prostorů a může tak zvyšovat objem/tlak v těchto prostorech, např. plyn ve středním uchu.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Kombinace s anestetiky, sedativy a analgetiky

Oxid dusný při současném podání s dalšími inhalačními anestetiky zvyšuje jejich účinek. Ovlivňuje také účinek intravenózních anestetik.

Tyto interakce mají v klinické praxi jasný efekt, pokles potřebné dávky pro další agens kombinované s oxidem dusným, vznik nižší kardiovaskulární a respirační deprese a zvýšení rychlosti procitnutí.

### Kombinace s methotraxatem

Pokud je oxid dusný podáván s methotrexatem, má synergický účinek na metabolismus kyseliny listové. Z pokusů na zvířatech vyplývá, že chemoterapeutické účinky methotrexatu se zvyšují stejně jako jeho toxicita. Přesto je v klinické praxi zaznamenáno u lidí jen velmi málo takových případů.

## 4.6 Plodnost, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Oxid dusný může narušit metabolismus kyseliny listové (viz bod 4.4).

**Studie na zvířatech prokázaly teratogenní efekt, pokud byl oxid dusný podáván v průběhu počátečního stádia těhotenství ve vysokých koncentracích a/nebo dlouhodobě (viz bod 5.3).**

Teratogenní efekt nebyl nikdy pozorován na lidech. Epidemiologické údaje jsou k vyhodnocení potenciálních škodlivých vlivů na embryo/fetální vývoj nedostatečné. Proto se nedoporučuje používání NIONTIX v průběhu prvních dvou trimestrů těhotenství. Může být bezpečně používán v průběhu porodu.

### Kojení

NIONTIX, plyn k inhalaci může být použit u kojících žen.

### Fertilita

Potenciální vlivy klinického dávkování oxidu dusného na plodnost nejsou známy, data nejsou k dispozici. Potenciální riziko spojené s dlouhodobou expozicí na pracovišti nemůže být vyloučeno (viz bod 4.4).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Oxid dusný ovlivňuje kognitivní a psychomotorické funkce.

Oxid dusný je po inhalaci rychle vyloučen z těla a nepříznivé psychometrické účinky jsou jen

zřídka prokázány 20 minut po ukončení expozice.

Pokud je oxid dusný používán jako jediné analgetické nebo sedativní agens nedoporučuje se řízení a obsluha strojů nejméně 30 minut po ukončení jeho podávání a pokud není uznán lékařem za způsobilého.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Použití oxidu dusného jako jediné agens:

##### **Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ ):**

Obecné poruchy: závrať, pocit intoxikace

Gastrointestinální poruchy: nevolnost a zvracení

##### **Méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ ):**

Poruchy ucha a labyrintu: pocit tlaku ve středním uchu

Gastrointestinální poruchy: nadýmání, plynatost

Použití oxidu dusného jako části celkové anestézie:

##### **Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ ):**

Gastrointestinální poruchy: nevolnost a zvracení

##### **Méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ ):**

Poruchy ucha a labyrintu: pocit tlaku ve středním uchu

Gastrointestinální poruchy: nadýmání, plynatost

##### **Velmi vzácné ( $< 1/10,000$ ):**

Poruchy způsobené nedostatkem vitamínu B12, nebo narušení syntézy methioninu.

Poruchy krve a lymfatického systému: megaloblastická anémie, leukopénie

Poruchy nervového systému: polyneuropatie a myelopatie

Psychické problémy: psychóza

Při podezření nebo při prokázání nedostatku vitamínu B12, nebo v případě příznaků poruchy syntézy methioninu, měla by být zahájena substituční terapie vitamínu B.

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Oxid dusný musí být vždy podáván v kombinaci s dostatečným množstvím kyslíku z důvodu zajištění dostatečného zásobování organismu kyslíkem. Přístroje musí dodávat koncentrace kyslíku vyšší než 21%.

Přebytek inhalovaného oxidu dusného způsobí hypoxémii a bezvědomí.

V případě náhodného předávkování (tj. koncentrace ohrožující adekvátní přísun kyslíku), se může rozvíjet hypoxie a ischemie. V tomto případě má být koncentrace oxidu dusného snížena nebo podávání přerušeno. Frakce kyslíku má být zvýšena a podávána, dokud pacient plně nesplňuje kritéria adekvátní oxygenace.

Oxid dusný nemá být podáván déle než několik hodin bez přestávky nebo opakovaně bez monitoringu hematologických účinků.

Oxid dusný má slabě depresivní účinky na kontrakce srdečního svalstva. U pacientů se srdečním onemocněním může i při velmi lehkém poklesu srdeční činnosti ovlivnit funkci srdce.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná celková anestetika

ATC skupina: N01AX13

Přesný farmakologický mechanismus zprostředkování analgezie oxidem dusným nebyl dosud plně objasněn, ale je známo, že má řadu modulačních účinků na neurotransmitterové systémy CNS včetně endogenních opioidních a noradrenergických přenosů v míše.

Oxid dusný má také vliv na GABA-receptorové systémy.

Intenzita analgetického účinku závisí na psychickém stavu pacienta. Účinek na vnímání bolesti a kognitivní funkce je závislý na dávce oxidu dusného.

Při inhalaci koncentrací do 50-60 objem. % vykazuje rostoucí analgetické účinky a účinky na kognitivní funkce. To vede k analgezii a sedaci: pacient je relaxovaný v útlumu vědomí.

Koncentrace mezi 60-70 objem.% způsobují lehkou anestézii charakterizovanou ztrátou vědomí, ztrátou reakce na verbální příkazy a lehkou dotykovou stimulaci.

Pokud je oxid dusný kombinován s dalšími anestetiky nebo analgetiky, vykazuje hlubší anestézii.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Oxid dusný je podáván inhalačně a jeho absorpce je závislá na tlakovém gradientu mezi inhalovaným vzduchem a krví protékající ventilovanými alveoly.

Distribuce v tělesných tkáních je závislá na jeho rozpustnosti, která je určena distribučním koeficientem pro jednotlivé tkáně. Jeho nízká rozpustnost v krvi stejně tak jako i v dalších kompartmentech vede k rychlému vyrovnání mezi vdechovanou a konečnou vydechovanou koncentrací plynu. Absorpce oxidu dusného je rychlá. Do rovnováhy je oxid dusný uveden rychleji než jiná inhalační anestetika. Oxid dusný není metabolizován, ale následně alveoly vyloučen a vydýchán. Eliminace je výhradně závislá na alveolární exkreci a ventilaci. Čas nutný k eliminaci oxidu dusného po přerušení podávání je podobný času saturace plynem. Kvůli nízké rozpustnosti v krvi stejně jako v jiných tkáních je jak absorpce, tak eliminace rychlá, relativně rychlejší než u dalších inhalačních anestetických agens.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje týkající se bezpečnosti oxidu dusného jsou založeny na publikovaných farmakologických studiích.

Dlouhodobá kontinuální expozice 15 – 50% oxidu dusnému způsobuje neuropatii.

Teratogenní efekt oxidu dusného byl pozorován u potkanů, po expozicích dávkám vyšším než 500 ppm.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Žádné

## **6.2 Inkompatibility**

NIONTIX, plyn k inhalaci může být podáván v kombinaci se vzduchem, medicínálním kyslíkem a halogenovými inhalačními agens.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky pro tlakové lahve o vodní kapacitě 5 l a menší

5 let pro tlakové lahve o vodní kapacitě větší než 5 l



## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Pro dlouhodobé skladování je doporučená teplota od – 20 °C do +40 °C. Lahve mohou být krátkodobě vystaveny teplotám až do +60°C.

Tlakové lahve musí být uchovávány na dobře větraných místech určených pro uchovávání medicínálních plynů.

Tlakové lahve musí být skladovány pod zastřešením, chráněny proti vlivům počasí a větru, drženy v suchu a čistotě, prosty hořlavých materiálů.

Mají být přijata opatření k zabránění otřesů a pádu.

Tlakové lahve obsahující různé druhy plynů musí být uchovávány odděleně. Plné a prázdné tlakové lahve musí být uchovávány odděleně.

### Transport tlakových lahví

Větší tlakové lahve musí být transportovány vhodným typem vozidla. Zvláštní pozornost musí být věnována k zabezpečení toho, aby se připojená zařízení náhodně neuvolnila.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

Obaly a ventily (včetně materiálu):

*2 l ocelová lahev s uzavíracím ventilem z chromované mosazi*

Hmotnost náplně:	1,5 kg
Obsah:	810 litrů plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C

*2 l ocelová lahev s uzavíracím ventilem se zpětnou klapkou z chromované mosazi*

Hmotnost náplně:	1,5 kg
Obsah:	810 litrů plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C

*10 l ocelová lahev s uzavíracím ventilem z chromované mosazi*

Hmotnost náplně:	7,5 kg
Obsah:	4 100 litrů plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C

*10 l ocelová lahev s uzavíracím ventilem se zpětnou klapkou z chromované mosazi*

Hmotnost náplně:	7,5 kg
Obsah:	4 100 litrů plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C

*40 l ocelová lahev s uzavíracím ventilem z chromované mosazi*

Hmotnost náplně:	30 kg
Obsah:	16 200 litrů plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C

*40 l ocelová lahev s uzavíracím ventilem se zpětnou klapkou z chromované mosazi*

Hmotnost náplně:	30 kg
Obsah:	16 200 litrů plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C

*50 l ocelová lahev s uzavíracím ventilem z chromované mosazi*

Hmotnost náplně:	37,5 kg
Obsah:	20 300 litrů plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C

*50 l ocelová lahev s uzavíracím ventilem se zpětnou klapkou z chromované mosazi*

Hmotnost náplně:	37,5 kg
Obsah:	20 300 litrů plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C

*Svazek 12 x 40 l ocelových lahví s uzavíracím ventilem z mosazi, vzájemně propojených měděným potrubím*

Hmotnost náplně:	360 kg
Obsah:	195 000 litrů plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C

*Svazek 12 x 50 l ocelových lahví s uzavíracím ventilem z mosazi, vzájemně propojených měděným potrubím*

Hmotnost náplně:	450 kg
Obsah:	244 000 litrů plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C

**Pozn :** Výstupní šroubení uzavíracího ventilu nebo uzavíracího ventilu se zpětnou klapkou má závit o rozměru G 3/8"

Barevné značení

Horní zaoblená část lahve	modrá	číslo odstínu RAL: 5010
Válcová část lahve	bílá	číslo odstínu RAL: 9010

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

### Obecné

Nikdy nepoužívejte olej nebo maziva, jestliže ventil tlakové lahve není možné otevřít nebo pokud je obtížné napojit odběrové zařízení. Dotýkejte se ventilů a zařízení patřících k nim čistýma a nemastnýma rukama (např. krém na ruce). Používejte jen standardní zařízení, určená pro oxid dusný.

Před prvním použitím zkontrolujte, že výstup lahvového ventilu je opatřen krytkou.

### Příprava k použití

Před použitím odstraňte z výstupu lahvového ventilu plastovou krytku.

Používejte pouze odběrová zařízení určená pro medicínální oxid dusný.

Zkontrolujte, že připojení k odběrovému zařízení je čisté a v dobrém stavu.

Nikdy nepoužívejte kleště při připojování regulátorů tlaku/průtoku, které jsou určeny k manuálnímu spojení. Může dojít k poškození.

Nikdy neotvírejte ventil násilím.

Zkontrolujte těsnost podle instrukcí patřících k regulátoru. Nepokoušejte se napravit únik z ventilu nebo zařízení jakýmkoliv jiným způsobem než výměnou těsnění nebo O kroužku.

V případě úniku, zavřete ventil a odpojte regulátor. Označte defektní tlakové láhve, dejte je stranou, a vraťte je do Linde Gas.

### Použití tlakové lahve s plynem

V místech, kde je používána terapie oxidem dusným, je zakázáno kouření a používání nechráněného ohně.

Medicínální plyny smí být použity jen pro medicínální účely.

Během použití musí být tlaková láhev zajištěna proti pádu např. řetízkem.

Ventil tlakové lahve má být uzavřen při zbytkovém tlaku v lahvi cca 2 bary plynu. Je důležité ponechat v lahvi zbytkový tlak, aby bylo zabráněno kontaminaci.

Po ukončení odběru má být ventil uzavřen normální silou a odtlakován regulátor nebo přípojka.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Linde Gas a.s.

U Technoplynu 1324

Praha 9 – Kyje

198 00 Česká Republika

Telefon: +420 272 100 171

Fax: +420 272 100 790

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

**89/137/08 – C**

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

26.03.2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

2.10.2014