

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas, delimično tečni

INN: azot-suboksid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lek sadrži 100 % v/v azot –suboksida (N₂O)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Medicinski gas, delimično tečni

Bezbojan gas.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Inhalaciona anestezija u kombinaciji sa drugim opštim anestheticima (inhalacionim ili intravenskim) i mišićnim relaksantima.
- Analgezija bez gubitka svesti, što se postiže subanestetičkim dozama (u kombinaciji sa kiseonikom) kod zahvata u stomatologiji, porodiljstvu, pri promeni zavoja, kod postoperativnih fizioterapija i drugih bolova.

4.2. Doziranje i način primene

Azot suboksid se primenjuje pomoću specijalnih anestezioloških aparata isključivo od strane anesteziologa ili druge odgovarajuće kvalifikovane osobe.

Najčešće se koristi u mešavini sa kiseonikom u odnosu 1 : 1 (50% N₂O i 50% O₂) ili 2 : 1 (66% N₂O i 33% O₂) pri višem protoku gasova (približno 6 L/min). Ostale koncentracije koriste se prema uputstvu anesteziologa, a u cilju obezbeđivanja maksimalne bezbednosti pacijenata.

Kod primene anestezije sa malim protokom gasova od 1 L/min (engl. *low flow anesthesia*) isključivo se koristi uz 50% kiseonika.

Kod primene anestezije sa minimalnim protokom gasova od 0,5 L/min (engl. *minimal flow anesthesia*), N₂O se mora koristiti uz 60% kiseonika.

Azot suboksid ne treba da se u kontinuitetu primenjuje duže od 12 sati, u izuzetnim slučajevima 24 sata i ne češće nego na svaka 4 dana.

4.3. Kontraindikacije

Azot suboksid se ne sme primenjivati bez obezbeđivanja odgovarajuće oksigenacije (videti doziranje). Ne sme se primenjivati u stanjima šoka, hipoksije, hipovolemije, teške hemoragije i hipotenzije.

Pored toga azot suboksid se ne sme primenjivati kod pacijenata sa sledećim bolestima/simptomima/stanjima:

- pneumotoraks, gasna embolija, nakon ronjenja (sa pratećim rizikom od dekompresione bolesti), nakon procedure ekstrakorporalne cirkulacije uz korišćenje mehaničkog srca i pluća, ili kod teške povrede lobanje, budući da vazdušni mehurići (embolusi) mogu proširiti usled primene azotnog suboksida.
- intraokularne injekcije gasa (npr. SF₆, C₃F₈), zbog rizika od povećanog pritiska u oku koji može da izazove slepilo.
- znaci intestinalne opstrukcije (ileus) zbog rizika od dodatne intestinalne dilatacije.

- srčana insuficijencija ili teško oštećena funkcija srca (npr. nakon hirurške intervencije na srcu), budući da blagi depresivni uticaj azot suboksida na miokard može da izazove dalje pogoršanje funkcije srca.
- izražena konfuzija, izmenjena svest ili drugi znaci koji mogu da budu povezani sa povećanim intrakranijalnim pritiskom, koji može da bude dalje povećan pod dejstvom azot suboksida.
- oštećena svesnost i / ili sposobnost kooperacije kada se azotni suboksid primenjuje za ublažavanje bola, zbog rizika od inhibicije protektivnih refleksa.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotreba leka zahteva prisutnost lekara anesteziologa i korišćenje specijalne aparature.

Azotni suboksid ne treba koristiti dugo u kontinuitetu, npr. za sedaciju u intenzivnoj nezi, zbog potencijalnog rizika od uticaja na vitamin B12 (ko-faktor za enzim metionin sintetaza). N₂O direktno reaguje sa vitaminom B12. To dovodi do blokade transmetilacije u organizmu, i dolazi do smanjenja koncentracije metionina i tetrahidrofolata. Inhibicija metionin sintetaze, koja katalizuje konverziju homocisteina u metionin, smanjuje stvaranje timidilata, važnog gradivnog elementa za stvaranje DNK. Inhibicija stvaranja metionina izazvana azot suboksidom može dovesti do uticaja i smanjenja stvaranja mijelina, i time oštećenja kičmene moždine.

Azot suboksid izaziva inaktivaciju vitamina B12. Posledično, ometa se metabolizam folata i sinteza DNK je oštećena usled produžene primene azot suboksida. Produžena ili česta upotreba Azot suboksida može dovesti do megaloblastnih promena srži, mijeloneuropatije i subakutne kombinovane degeneracije kičmene moždine. Azot suboksid se ne sme upotrebljavati bez strogog kliničkog nadzora i hematološkog monitoringa. U takvim slučajevima potreban je poseban savet hematologa.

Hematološka procena treba da uključi procenu megaloblastnih promena eritrocita i hipersegmentacije neutrofila. Neurološka toksičnost može da se javi bez anemije ili makrocitoze i sa normalnom koncentracijom vitamina B12. Kod pacijenata sa nedijagnostifikovanom subkliničkom deficijencijom vitamina B12, neurološka toksičnost se javlja nakon jednokratnog izlaganja Azot suboksidu u toku anestezije.

Dugotrajna primena N₂O uzrokuje parestezije i neuropatije, što je zapaženo kod stomatologa koji široko koriste N₂O pri hirurškim intervencijama. Dejstvo na sintezu DNK je uzrok uticaja azot suboksida na stvaranje krvi i fetalnih oštećenja zapaženih u studijama na životinjama. (videti odeljak 5.3).

Dugotrajna izloženost dejstvu azot suboksida može izazvati fatalnu depresiju koštane srži sa smrtnim ishodom. Do sada nisu zabeleženi takvi slučajevi pri ekspoziciji u trajanju 24 časa i manje. Generalno, azot suboksid se može bezbedno primenjivati tokom perioda od 24 časa. Kada se azot suboksid koristi duže od 24 časa primenjuje se folinska kiselina u dozi od 30 mg dva puta dnevno radi zaštite hematopoetskog sistema.

Ponovljena izloženost u intervalima kraćim od 3 dana ima kumulativno dejstvo na sintezu DNK. Toksična dejstva na koštanu srž prijavljivani su kod kratkotrajne ponovljene primene.

Ponovljena primena ili izlaganje azot suboksidu može dovesti do zavisnosti. Oprez je potreban kod pacijenata sa poznatom istorijom zloupotrebe supstanci, kao i kod zdravstvenih stručnjaka koji su izloženi dejstvu azot suboksida u svakodnevnom radu

Hronična upotreba azot suboksida može izazvati tranzitorne neurotoksične promene kao što su progresivna parestezija ili neuropatija slična onoj koja se javlja kod deficita vitamina B12. Nakon opšte anestezije uz korišćenje velikih koncentracija azot suboksida, javlja se dobro poznati rizik od hipoksije (difuzijska hipoksija) koju izaziva ne samo alveolarna mešavina gasova, već i refleksni odgovor na hipoksiju, hiperkapniju i hipoventilaciju. Nakon opšte anestezije, do buđenja pacijenta, preporučuje se dodatna primena kiseonika i praćenje saturacije kiseonika pulsoksimetrom. Azotni suboksid stvara povećanje pritiska u srednjem uhu. Ukoliko ne postoji odgovarajući tehnički sistem za odstranjivanje gasova iz operacione sale, trudnice treba poštediti od rada u takvim salama.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Primena mešavine N₂O i kiseonika u jednakim volumnim odnosima zajedno sa halotanom u stomatološkoj anesteziji skraćuje vreme indukcije anestezije kao i brzinu oporavka posle anestezije u poređenju sa anestezijom halotanom i 100% kiseonikom. Takođe u stomatološkoj hirurgiji, mešavina N₂O (50%),

kiseonika (43%) i CO₂ (7%), kao stimulatora respiratornog centra u kombinaciji sa halotanom, pokazala se efikasnijom uz povoljniju dubinu anestezije i brži oporavak, nego ista kombinacija bez CO₂.

U kombinaciji sa halotanskom anestezijom, N₂O povećava perifernu rezistenciju u srednji arterijski pritisak, dok je učinak halotana na srce smanjen. Opioidna anestezija nadovezana sa N₂O smanjuje presorni odgovor na trahealnu intubaciju. Smanjenje arterijskog krvnog pritiska nastaje i pri upotrebi N₂O za uvod u anesteziju. Sa velikim dozama opioida (npr. fentanila) moguće je smanjenje srčane frekvencije i udarnog volumena. Zbog potencijalne opasnosti od multifokalnih ventrikularnih prematurnih ekstrasistola, anestetski postupak metoheksiton i.v.+ halotan u smeši sa N₂O ne sme se primenjivati rutinski bez raspoložive opreme za reanimaciju.

Neanestetska koncentracija N₂O u smeši sa kiseonikom (1 : 1, v/v) povećava respiratorni minutni volumen u mirovanju, ali bez uticaja na reakciju na CO₂.

Azot suboksidom nije moguće izazvati relaksaciju poprečno prugastih mišića ni kada se kombinuje sa tiopentalom i meperidinom.

Kod istovremene primene sa metotreksatom, N₂O može da pojača neželjena dejstva metotreksata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Azot suboksid može da interferira sa metabolizmom folne kiseline (videti odeljak 4.4). Epidemiološki podaci vezani za primenu tokom trudnoće nisu dovoljni da bi se procenio rizik od mogućih štetnih dejstava na embriofetalni razvoj. Ispitivanja na životinjama pri dugotrajnoj izloženosti velikim koncentracijama azot suboksida pokazala su teratogena dejstva (videti odeljak 5.3). Azot suboksid je fetotoksičan kod pacova ali nema dokaza o fetotoksičnosti kod ljudi.

Azotni suboksid može da se koristi tokom porođaja, dok je za primenu tokom prva dva trimestra trudnoće potreban poseban oprez, te o primeni azot suboksida u ovom periodu odluku donosi lekar.

Nema podatka o uticaju N₂O na novorođenče/odojče majki kod kojih je primenjivan N₂O, osim da veoma slabo prolazi u majčino mleko. Azotni suboksid se može primeniti u toku dojenja, ali ga ne treba davati u toku samog čina dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Azotni suboksid utiče i na kognitivne i na psihomotorne funkcije. Eliminise se brzo po okončanju primene. Uprkos tome, dodatne mere opreza, koje podrazumevaju izbegavanje svih aktivnosti koje su psihomotorno zahtevne, uključujući upravljanje vozilima i rukovanje mašinama, potrebno je sprovesti najmanje 24 sata nakon primene.

4.8. Neželjena dejstva

Kada se azotni suboksid koristi kao jedini anestetik:

Neželjene reakcije su navedene prema kategorijama učestalosti

Često (>1/100 do <1/10):

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: vrtoglavica, osećaj intoksikacije

Gastrointestinalni poremećaji: mučnina, povraćanje

Povremeno (>1/1000 do <1/100):

Poramećaji uha i labirinta: osećaj pritiska u srednjem uhu

Gastrointestinalni poremećaji: nadutost, gasovi u crevima

Kada se azotni suboksid koristi kao deo opšte anestezije:

Neželjene reakcije su navedene prema kategorijama učestalosti

Često (>1/100 do <1/10):

Gastrointestinalni poremećaji: mučnina

Povremeno: (>1/1000 do <1/100):

Poremećaji uha i labirinta: osećaj pritiska u srednjem uhu

Gastrointestinalni poremećaji: nadutost, gasovi u crevima

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema: megablazna anemija, leukopenija

Poremećaji nervnog sistema: polineuropatija i mijelopatija; generalizovani napadi, zavisnost, mijeloneuropatija, neuropatija, subakutna degeneracija kičmene moždine.

U suspektim ili potvrđenim slučajevima deficijencije vitamina B12, ili pri pojavi simptoma koji odgovaraju smanjenju aktivnosti metionin sintetaze, treba primeniti supstitucionu terapiju vitamina B12.

Retko je prijavljivana maligna hipertermija. Mogući su neurološki poremećaji kod dugotrajne ili ponovljene primene.

Azot suboksid je 36 puta rastvorljiviji u krvi od azota. Usled toga će za vreme anestezije svaki molekul azota biti zamenjen sa 36 molekula N₂O. To dovodi do povećanja lumena creva (kod ileusa), vazdušnih embolija, cisti pluća i pneumotoraksa. Takođe se povećava i pritisak u sinusima i srednjem uhu.

Azot suboksid difunduje u balončić endotrahealnog tubusa, pa može povećati pritisak balončića na sluznicu traheje sa posledičnom ishemijom.

Hronična ekspozicija može da dovede do megaloblastične anemije, leukopenije i neuropatije, pa treba biti oprezan zbog mogućeg fetotoksičnog dejstva. Zato je neophodno preduzimanje tehničkih mera zaštite osoblja hronično ekspoziranog na N₂O (odvođenje inhalacionih gasova iz operacione sale). U protivnom to dovodi do 2-4 puta učestalijeg spontanog abortusa kod anesteziologa -trudnica. Koncentracija N₂O u atmosferi operacione sale ne bi trebalo da bude veća od 25 ppm.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Mučnina i povraćanje su retke pojave nakon anestezije azot suboksidom. One su uglavnom posledice hipoksije izazvane većom koncentracijom azot suboksida od potrebne.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Anestetici; ostali opšti anestetici

ATC šifra: N01AX13

Azot suboksid spada u grupu opštih inhalacionih anestetika. Udisanjem razređenog azot suboksida (dovoljno je samo nekoliko udisaja) izaziva analgeziju iza koje daljim udisanjem sledi anestezija. U zavisnosti od koncentracije anestetika mogu se ostvariti četiri stepena opšte anestezije od kojih se treći stepen koristi u hirurgiji.

Tačan mehanizam kojim azot suboksid ostvaruje svoje dejstvo nije u potpunosti razjašnjen. Dostupni podaci pokazuju da azot suboksid ima i direktna i indirektna dejstva na transmisiju koju ostvaruje više hemijskih medijatora u mozgu i kičmenoj moždini. Dejstvo azot suboksida na endorfinski sistem u CNS-u verovatno ima veliki značaj za ispoljavanje analgetičkog dejstva.

Istraživanja su pokazala da azotni suboksid utiče i na noradrenalinu aktivnost u zadnjem rogu kičmene moždine i da u određenoj meri analgetičko dejstvo zavisi od spinalne inhibicije. Anestetičko dejstvo azot suboksida verovatno uključuju mehanizme potencijacije GABA-ergičke neurotransmisije i smanjivanja dejstva glutamata posredovanih NMDA receptorima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Azot suboksid je za ljudski organizam inertan gas. On posle inhalacije prelazi u CNS gde (u kombinaciji sa kiseonikom i drugim opštim anestheticima) ispoljava svoje dejstvo. Po prestanku unosa inhalacijom, azot suboksid se u roku od 3-5 minuta izluči iz organizma, takođe preko pluća (neznatno i preko kože) u nepromenjenom obliku (99,9%). Zanimljivi deo od 0,01% biva razgrađen preko vitamina B12 prisutnog u crevnim bakterijama.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Istraživanja hronične izloženosti vrednostima višim od 500 ppm pokazala su teratogena dejstva azot suboksida kod pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Azot suboksid se koristi u smeši sa kiseonikom, najčešće u odnosu 50-50%. Pored toga koristi se i u smeši sa drugim inhalacionim anestheticima (halotan, enfluran, izofluran, servofluran) pri čemu se u zavisnosti od udela u smeši značajno smanjuje minimalna alveolarna koncentracija (MAK) potrebna za sprečavanje refleksnog odgovora pri hirurškoj inciziji kože.

Pri ovakvoj upotrebi azot suboksida nema pojave inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

1 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Azot suboksid se čuva u zatvorenom, dobro obezbeđenom i provetrenom prostoru na temperaturi do 40°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1 x 2 kg

Gotov proizvod se pakuje u bešavne čelične boce od 2 kg.

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1 x 6 kg

Gotov proizvod se pakuje u bešavne čelične boce od 6 kg.

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1x25 kg

Gotov proizvod se pakuje u bešavne čelične boce od 25 kg.

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1x30 kg

Gotov proizvod se pakuje u bešavne čelične boce od 30 kg.

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1x185 kg

Gotov proizvod se pakuje u kriogene posude (Eurocyl) od 185 kg.

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1 x 20 tona

Gotov proizvod se pakuje u čelični kontejner za transport (autocisterna) od 20 tona.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nakon primene leka ostatak gasa odstranjuje se ventilacijom prostorija.

Odlaganje i uništavanje leka

U slučaju potrebe ili opasnosti postupiti po sledećem:

- Prostor isprazniti.
- Obezbediti zadovoljavajuće provetranje.
- Izvore paljenja odstraniti.
- Sprečiti kontakt sa organskim i zapaljivim materijama (asfalt, ulja, masti).
- Koristiti radnu odeću.
- Izneti na dobro provetreno mesto i ispustiti u atmosferu.
- Sprečiti ispuštanje u kanalizaciju, podrum, jame i slična mesta na kojima se gas sakuplja.

7. NOSILAC DOZVOLE

MESSER TEHNOGAS AD BEOGRAD
Beograd, Banjički put 62

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1 x 2 kg:

515-01-01166-19-001

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1 x 6 kg:

515-01-01168-19-001

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1x25 kg:

515-01-01172-19-001

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1x30 kg:

515-01-01173-19-001

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1x185 kg:

515-01-01174-19-001

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1 x 20 tona:

515-01-01175-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1 x 2 kg: 05.04.2004.

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1 x 6 kg: 05.04.2004.

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1x25 kg: 05.04.2004.

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1x30 kg: 05.04.2004.

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1x185 kg: 05.04.2004.

Azot suboksid, 100% v/v, medicinski gas delimično tečni, 1 x 20 tona: 03.06.2011.

Datum obnove dozvole:

07.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2020.