

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Protoxid de azot SOL 100 % gaz medicinal lichefiat

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Protoxid de azot (N<sub>2</sub>O), 100%

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gaz medicinal lichefiat

Gaz pentru inhalare incolor, cu miros dulce

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Protoxidul de azot SOL medicinal în concentrație echimolară, cu oxigen (50% v / v protoxid de azot și 50% v / v oxigen) este indicat pentru tratamentul unor afecțiuni dureroase pe termen scurt, cu intensitate de la ușoară la moderată, când sunt necesare efecte analgezice care încep și se întrerup rapid, la adulți și la copii cu vârstă peste 1 lună.
- Protoxidul de azot SOL medicinal este utilizat ca anestezic de bază, în combinație cu anestezice de inhalare sau anestezice intravenoase la adulți, adolescenți și copii de peste 1 lună. Oxigenul medical este adăugat la o concentrație de cel puțin 21%.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### *Analgezie*

Administrarea de Protoxid de azot SOL medicinal într-un amestec echimolar cu oxigen, trebuie să înceapă cu puțin timp înainte de momentul în care este cerut efectul analgezic. Efectul analgezic este vizibil după 4-5 inspirări și atinge maximul său în 2-3 minute. Administrarea de Protoxid de azot SOL medicinal trebuie să continue pe toată durata procedurii dureroase, sau atât timp cât se dorește efectul analgezic. După întreruperea administrării / inhalării, efectele dispar rapid în câteva minute.

Pe baza reacției individuale la durere a pacientului, ar putea fi necesară adăugarea altor analgezice. Protoxidul de azot, ca analgezic, într-un amestec echimolar cu oxigenul, nu poate fi administrat mai mult de o oră continuu și nu trebuie utilizat mai mult de 15 zile consecutive.

##### *Anestezie*

Protoxidul de azot acționează ca un anestezic bazal, pentru a se obține anestezia. Doar protoxidul de azot, cu o concentrație maximă permisă de 79 % nu poate induce anestezia. În combinație cu alte anestezice inhalatorii, protoxidul de azot asigură o absorbție accelerată a ambelor anestezice inhalatorii, cu ajutorul efectului cunoscut sub denumirea de “concentrație și al doilea gaz”. Timpul de inducție este de 2 – 5 minute.

Concentrația protoxidului de azot în timpul fazei de inducție nu este mai mare de 79 %. După faza de inducție, cantitatea de protoxid de azot necesară ca anestezie bazal este între 50 și 70 %, suplimentată de oxigen medicinal. Cantitatea necesară a celui de al doilea anestezie inhalator scade cu aproximativ 1 % din concentrația sa alveolară minimă (CAM) pentru fiecare 1 % din volumul de protoxid de azot inhalat. Consultați informațiile relevante despre medicament pentru doze de menținere de protoxid de azot și anestezie inhalator suplimentar.

În cazul combinării cu anestezie intravenos, este calculată în avans și administrată o doză redusă de anestezie intravenos, pe baza valorii concentrației alveolare minime teoretice pentru protoxidul de azot (aproximativ 105%). Concentrația inhalată de protoxid de azot nu trebuie să depășească 70% și trebuie ajustată în jos, în funcție de parametri clinici.

Expunerea continuă (>24 de ore) la protoxid de azot crește riscul de deprimare a măduvei osoase. Concentrația de oxigen trebuie crescută în cazul supradozei. (A se vedea pct. 4.9).

#### Mod de administrare

Pentru administrare inhalatorie.

Protoxidul de azot este administrat doar după ce este amestecat cu cel puțin 21% oxigen, prin folosirea unui echipament corespunzător și a unei măști bine fixate.

Protoxidul de azot trebuie să fie administrat numai de către personal instruit corespunzător și conform cu legislația specifică. Protoxidul de azot trebuie să fie administrat numai acolo unde este disponibil un echipament adecvat, pentru a asigura imediat o cale respiratorie liberă și, dacă este necesar, pentru a începe reanimarea cardio-pulmonară de urgență.

Administrarea trebuie să se efectueze de către personal instruit în zone bine ventilate, folosindu-se un sistem de evacuare a gazelor și o mască dublă, de exemplu. Utilizarea unei măști nazale duble este recomandată pentru chirurgia stomatologică. În ambulanțe, echipamentul de administrare poate fi conectat la un sistem de evacuare sau poate fi folosită o mască dublă și o mască pentru bărbie. Trebuie respectate normele profesionale curente și legislația pentru administrarea protoxidului de azot, mai ales în relație cu femeile gravide din cadrul personalului.

Atunci când protoxidul de azot este utilizat în afara unei săli de operații, există un risc crescut de pierdere a cunoștinței și de comă. În astfel de situații, administrarea de protoxid de azot ca analgezic este prin urmare permisă doar în combinație echimolară cu 50% oxigen. Echipamentul utilizat trebuie să facă imposibilă administrarea de amestecuri care conțin peste 50% protoxid de azot.

#### Populația pediatrică

Datele referitoare la utilizarea protoxidului de azot la nou-născuți sunt puține și nu vin în sprijinul utilizării sale la nou-născuți (vezi pct. 4.4).

### **4.3 Contraindicații**

- Pacienții pentru care este indicată ventilarea cu oxigen medicinal 100%
- După bypass cardio-pulmonar cu dispozitiv de circulație extracorporală sau bypass coronarian fără dispozitiv de circulație extracorporală
- Ca analgezic la pacienții cu un nivel de conștiență și capacitate de cooperare reduse și care nu pot urma instrucțiunile, din cauza riscului ca sedarea suplimentară cu protoxid de azot să influențeze reflexele de apărare naturale.
- Condiții asociate cu cavități ale corpului care conțin gaz (pneumotorax, emfizem bulos, boala de cheson sau boala de decompresie, aer anormal în abdomen)
- Hipertensiune intracraniană
- Ocluzie intestinală acută
- Traumatism facial în zona în care este poziționată masca pe față
- După o injecție intraoculară cu gaz (SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>), din cauza riscului de expansiune ulterioară a bulei de gaz cu potențial de a cauza orbire

- La pacienții cu carență diagnosticată dar netratată de vitamina B<sub>12</sub> sau acid folic (inclusiv în sarcină precoce) sau boală genetică diagnosticată a sistemului enzimatic implicat în metabolismul acestor vitamine.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Azotul trebuie eliminat din echipamentul de administrare înainte de administrare, din cauza concentrațiilor ridicate de protoxid de azot utilizat în general pentru inducție. În același timp, pacientul trebuie să fie hiperventilat cu oxigen.

Cantitatea de oxigen din amestecul de gaz inspirat (FiO<sub>2</sub>) trebuie menținută la un minimum de 21% în timpul fazei de inducție. 30% este adesea utilizat în practică ca prag inferior. Cantitatea de oxigen inspirat poate fi crescută la 100%, dacă este necesar. Tensiunea oxigenului trebuie menținută la peste 8.0 kPa sau 60 mmHg, cu hemoglobina saturată cu oxigen >90%. Este obligatorie monitorizarea regulată prin măsurarea tensiunii arteriale a oxigenului (PaO<sub>2</sub>) sau prin utilizarea puls-oximetriei (saturația oxigenului arterial (SpO<sub>2</sub>)) și prin mijloacele de evaluare clinică. Scopul este acela de a se obține concentrația efectivă de oxigen în aerul inspirat, care este cât se poate de scăzută pentru pacientul individual.

În cazuri neprevăzute de cianoză în timpul anesteziei cu un dispozitiv care administrează oxigen și protoxid de azot, prima măsură trebuie să fie oprirea fluxului de protoxid de azot.

Dacă cianoza nu dispare rapid, pacientul trebuie ventilat cu o pungă de aer. Dacă cianoza recidivează, anestezia din sala de tratament trebuie întreruptă și gazele care sunt administrate prin supapele de scurgere trebuie analizate.

După întreruperea administrării protoxidului de azot/amestecului de oxigen se poate dezvolta hipoxia, rezultată din excreția protoxidului de azot din organism în plămâni. Se recomandă ventilarea temporară a plămânilor cu oxigen medicinal 100%, după întreruperea administrării protoxidului de azot. Monitorizarea presiunii și saturației oxigenului trebuie să continue timp de 15 minute de la finalul administrării protoxidului de azot.

Administrarea sau expunerea repetată la protoxid de azot poate duce la dependență. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente cunoscute de abuz de substanțe sau la profesioniștii din domeniul sănătății cu risc de expunere profesională la protoxid de azot.

Administrarea continuă pe perioade mai mari de 6 ore trebuie efectuată cu grijă din cauza posibilității riscului de manifestări clinice (de exemplu modificări megaloblastice la nivel medular, mieloneuropatia și degenerarea subacută combinată a măduvei spinării), de la efecte inhibitoare asupra metionin-sintetazei.

Protoxidul de azot provoacă inactivarea vitaminei B<sub>12</sub>, care este un cofactor al metionin-sintetazei. Prin urmare, acesta interferează cu metabolismul folatului, iar sinteza ADN este afectată după administrarea prelungită a protoxidului de azot. Utilizarea prelungită sau frecventă a protoxidului de azot poate duce la modificări megaloblastice la nivelul măduvei osoase, mieloneuropatie și degenerare subacută combinată a măduvei spinării. Protoxidul de azot trebuie utilizat doar sub supraveghere clinică atentă și monitorizare hematologică. În astfel de cazuri, trebuie consultat un hematolog pentru recomandări de specialitate.

Evaluarea hematologică trebuie să includă evaluarea pentru modificarea megaloblastică a eritrocitelor și hipersegmentarea neutrofilelor. Toxicitatea neurologică poate să apară fără anemie sau macrocitoză și cu niveluri ale vitaminei B<sub>12</sub> situate în intervalul de valori normale. La pacienții cu deficit subclinic nedagnosticat de vitamina B<sub>12</sub>, toxicitatea neurologică a apărut după o singură expunere la protoxidul de azot în timpul anesteziei.

Monitorizarea anemiei megaloblastice și a hipersegmentării neutrofilelor este recomandată la pacienții cu malnutriție și o stare precară a sănătății.

Protoxidul de azot exercită efecte sinergice asupra metabolismului acidului folic atunci când este administrat cu metotrexat (MTX), iar acesta poate compromite tolerabilitatea MTX-ului. Opțiunile alternative de tratament cu protoxid de azot pot fi luate în considerare la pacienți care utilizează MTX.

Datorită compoziției sale, Protoxidul de azot SOL medicinal poate crește presiunea în urechea medie și în alte cavități pline de aer. (A se vedea și pct. 4.3).

Administrarea protoxidului de azot trebuie efectuată cu grijă deosebită în următoarele situații:

- Administrarea protoxidului de azot poate crește presiunea în balonul unui tub traheal.
- La pacienții cu insuficiență cardiacă sau disfuncție cardiacă (de exemplu postchirurgical), pentru a evita riscul unor deteriorări ulterioare ale funcției cardiace.
- Pacienți hipovolemici, ca urmare a unui șoc sau a insuficienței cardiace (hipotensiune arterială severă).
- Pacienți cu anemie pernicioasă, boala Crohn sau vegetarieni.
- Pacienți sub tratament cu bleomicină, deoarece concentrația crescută de oxigen în timpul tehnicii de inhalosedere implică un risc crescut de toxicitate pulmonară.
- Siclemie
- În timpul nașterii, când co-administrarea de protoxid de azot și opiacee nu este recomandată deoarece poate duce la pierderea cunoștinței.
- După injecție intraoculară trebuie să treacă un timp suficient, pentru a se evita riscul problemelor vizuale.
- Utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor pentru anxietate legată de proceduri stomatologice, deoarece aceasta poate determina pierderea cunoștinței.
- În special în timpul anesteziei cu sevofluran la pacienții cu rezervă autoreglatoare redusă și în timpul intervențiilor neurochirurgicale când poate să apară o creștere a fluxului sanguin cerebral și reducerea tensiunii sanguine, a ventilației și a frecvenței cardiace.

Protoxidul de azot este un gaz incolor, cu un miros ușor dulce; nu este nici toxic, nici inflamabil, dar poate alimenta un incendiu; este mai greu decât aerul și se acumulează în locuri joase.

Atunci când se utilizează protoxid de azot, o parte din gaz va pătrunde în aerul ambiant, pe măsură ce este exhalat de pacient. Prin utilizarea de măști faciale cu garnitură dublă și rate de ventilare suficient de mari (20x/oră), concentrația medie ar trebui să rămână sub valoarea CAM stabilită (concentrația maximă permisă, 50 ppm sau 152 mg/m<sup>3</sup>). Cazuri de fertilitate redusă și defecte congenitale la personalul medical și paramedical au fost raportate după expunerea repetată la protoxid de azot în medii ventilate deficitar. Expunerea maximă a femeilor gravide în lunile a doua și a treia după ultima menstruație este considerată cauza principală pentru aceasta. Dacă expunerea maximă în timpul acestei perioade nu poate fi evitată, aceste angajate nu trebuie să efectueze activități în zonele în care pot apărea aceste expuneri maxime. Este important ca concentrația de protoxid de azot în aerul ambiant să fie menținută cât mai redusă posibil și cât mai mult sub valoarea limită impusă de legislație.

Personalul din domeniu este sfătuit, în general, să evite inhalarea directă a aerului exhalat de către pacienți, pentru orice durată.

#### *Populația pediatrică*

Utilizarea la nou-născuți (înainte de sau la termen) nu este recomandată.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se cunoaște niciun raport de interacțiuni farmacocinetice cu alte medicamente.

Protoxidul de azot interacționează direct cu receptorii de opiacee (subtipurile OP<sub>2</sub> și OP<sub>3</sub>), receptorii GABA (subtipul A) și receptorii pentru glutamat (subtipul NMDA).

Interacțiunile cu medicație concomitentă pot fi explicate prin aceste interacțiuni.

Toate anestezicele (inhalatorii) interacționează cu receptorii GABA și cu receptorii pentru glutamat și au un efect aditiv la acțiunea sedativă a protoxidului de azot.  
Protoxidul de azot reduce valoarea concentrației alveolare minime a anestezicelor inhalatorii.  
Protoxidul de azot este utilizat pentru a reduce doza necesară din alte anestezice, dar este utilizat și pentru a reduce timpul de inducție atunci când se utilizează anestezice de inhalare.  
Opiaceele au un efect aditiv la acțiunea analgezică și sedativă a protoxidului de azot.  
Benzodiazepinele și barbituricele interacționează cu receptorul pentru benzodiazepină și, respectiv, cu un loc de legare alosterică pe complexul receptorului GABA și sporesc efectul protoxidului de azot.

Hemoglobina nesaturată poate apărea dacă protoxidul de azot este combinat cu sedative.

Protoxidul de azot crește acțiunea relaxantă musculară a medicamentelor de tipul relaxantelor musculare nedepolarizante de blocare neuromusculară (inclusiv cisatracurium, pancuronium, galamina, tubocurarina, vecuronium).

Protoxidul de azot poate inactiva vitamina B<sub>12</sub>. În consecință, administrarea de Protoxid de azot SOL medicinal trebuie să fie limitată în timp. (A se vedea pct. 4.4.)  
Acest efect dispare la întreruperea administrării de protoxid de azot și administrarea simultană de vitamina B<sub>12</sub>. Inactivarea vitaminei B<sub>12</sub> de către protoxidul de azot determină o creștere a toxicității nitroprusiatului de sodiu și a metotrexatului. (A se vedea pct. 4.3. și 4.4.)

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Numeroase date cu privire la femeile gravide (peste 1000 de rezultate în urma expunerii în primul trimestru) indică lipsa toxicității malformative și a celei fetale/neonatale după o singură administrare de protoxid de azot. Testele la animale au indicat o toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3). Protoxidul de azot SOL medicinal 100 % v/v poate fi utilizat pe perioada sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic. Dacă se folosește protoxid de azot cu puțin timp înaintea travaliului, nou-născutul trebuie să fie verificat pentru a depista eventualele efecte secundare (consultați pct. 4.4 și 4.8).

##### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă protoxidul de azot este excretat în laptele uman. Cu toate acestea, nu este nevoie să întrerupeți alăptarea în cazul administrării pe termen scurt a protoxidului de azot SOL medicinal.

##### **Fertilitate**

Nu există date umane relevante cu privire la efectele protoxidului de azot asupra fertilității. Studiile pe animale sugerează că fertilitatea masculină și feminină poate fi afectată în urma expunerii la concentrații reduse ( $\leq 1\%$ ) (consultați pct. 5.3)

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Protoxidul de azot afectează abilitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Se recomandă evitarea conducerii vehiculelor timp de 24 de ore de la anestezia totală cu protoxid de azot în combinație cu alte anestezice sau analgezice.

După întreruperea administrării pe termen scurt a protoxidului de azot pentru analgezie, pacienții neinternati care vor trebui să conducă vehicule sau să folosească utilaje, trebuie ținuți sub observație până la dispariția oricărei reacții adverse și până când pacientul este la fel de alert ca înainte de administrarea protoxidului de azot.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse cunoscute sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe. Clasificarea pe baza frecvenței nu este tocmai posibilă deoarece nu s-a efectuat niciun test structurat în acest context. Dacă se poate face o estimare rezonabilă a frecvenței pe baza literaturii de specialitate, acest lucru este menționat în rezumatul de mai jos.

Convenția privind frecvența: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ); foarte rare (rapoarte izolate) ( $< 1/10000$ ); necunoscute (nu pot fi estimate în baza datelor disponibile).

*Tulburări hematologice și limfatice:*

După o administrare mai lungă de 24 de ore s-au observat tulburări hematologice severe (anemie megaloblastică, granulocitopenie). Se presupune că o singură expunere de până la 6 ore nu implică niciun risc.

*Tulburări psihice:*

Psihoze, confuzie, efecte anxiolitice și euforice, migrene.  
Dependență pot apărea (frecvență necunoscută)

*Tulburări ale sistemului nervos:*

Circulația cerebrală locală a sângelui scăzută și consumul cerebral local de glucoză scăzut.  
Efectele psihodisleptice pot apărea chiar și dacă nu a mai fost combinat cu alt medicament anestezic.  
Combinăția de acest tip este normală deoarece protoxidul de azot acționează doar pentru a media efectele narcotice.

Efecte neurologice: epilepsie, convulsii generalizate (frecvență necunoscută), sedare, amețeală, presiune intracraniană crescută, parapareză spastică. Efecte neurologice precum neuropatie, furnicăături în întregul corp, mieloneuropatie și degenerare subacută a măduvei spinării cu (frecvență necunoscută) au fost raportate doar la expuneri foarte mari și frecvente.

Totuși, la pacienții cu deficit subclinic nedagnosticat de vitamina B<sub>12</sub>, a apărut toxicitate neurologică după o singură expunere la protoxid de azot pentru anestezie.

Efecte de temperatură: hipotermie și hipertermie maligne.

*Tulburări oculare:*

Reducerea vitezei de mișcare a ochilor.

Creșterea temporară a presiunii și/sau volumului ochilor dacă se utilizează protoxid de azot SOL medicinal după injectarea cu medicamente care formează gaze.

*Tulburări acustice și vestibulare:*

Apariția de leziuni la nivelul urechii mijlocii și ruptura timpanului.

*Tulburări cardiace:*

Protoxidul de azot poate determina aritmie, insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară și hipotensiune arterială sistemică.

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:*

Apnee, pneumomediastin, emfizem subcutanat și simptome comparabile cu bronșiolita reversibilă.  
Hipoxia de difuzie care durează câteva minute după întreruperea administrării de protoxid de azot.  
Nu există nicio dovadă că protoxidul de azot provoacă hipoxemie sau producție crescută de mucus.

*Tulburări gastro-intestinale:*

Greață și vărsături (foarte comun).

Creșterea temporară a presiunii și /sau volumului din intestine și din cavitatea abdominală.

*Tulburări hepatobiliare:*

Icter și creșterea concentrației de enzime hepatice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Consecințele unei supradoze de protoxid de azot rezultă într-un deficit acut de oxigen și nu sunt relaționate de efectele legate de interacțiunea receptorului pentru protoxid de azot sau de inactivarea vitaminei B<sub>12</sub> de către protoxidul de azot. Deficitul de oxigen poate duce la hipoxie sau cianoză, în funcție de severitate și durată.

În cazul unei supradoze, administrarea de protoxid de azot trebuie întreruptă și pacientul trebuie activat activ sau pasiv cu aer sau oxigen până când saturația oxigenului revine la normal. Toxicitatea neurologică reversibilă și afectarea măduvei osoase megaloblastice au fost constatate și după inhalații prelungite în mod excepțional.

### **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte anestezice generale, codul ATC: N01AX13

Protoxidul de azot este un anestezic relativ slab cu bune proprietăți analgezice. Acțiunea analgezică a protoxidului de azot se bazează pe un efect asupra receptorilor opiacei și pe acțiunea sa anestezică asupra unui efect asupra receptorilor GABA și pentru glutamat. Protoxidul de azot nu are efect de relaxare musculară. La o concentrație de 50%, protoxidul de azot are o acțiune analgezică; un efect anestezic se obține doar la o concentrație de 105% (MAC). Acțiunea anestezică se obține doar prin administrarea simultană de anestezice intravenoase sau alte anestezice de inhalare. O concentrație de 50% - 70% de protoxid de azot într-o astfel de combinație cu alte anestezice de inhalare reduce cu aproximativ jumătate concentrația alveolară minimă (MAC) medie necesară pentru anestezie.

Protoxidul de azot nu are efect direct asupra funcției plămânilor și a schimbului de gaze. Protoxidul de azot are însă un efect indirect asupra schimbului de gaze deoarece protoxidul de azot se dizolvă mai bine în sânge decât azotul. Aceasta înseamnă că protoxidul de azot este absorbit în plămâni mai rapid decât azotul, astfel încât concentrațiile (presiunile parțiale) altor gaze, a oxigenului și a oricăror altor anestezice inhalate simultan vor crește. În timpul primei faze (5 minute) de administrare a protoxidului de azot, absorbția altor gaze crește până se ajunge la echilibru între protoxidul de azot inhalat și cel exhalat. Dioxidul de carbon va fi prezent într-o concentrație mai mare în aerul expirat în prima fază de administrare a protoxidului de azot.

#### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

##### Absorbție:

Protoxidul de azot inhalat este absorbit de schimbul de gaze dependent de presiune între gazul din alveole și sângele capilar care trece prin alveole. Protoxidul de azot este transportat în formă dizolvată prin circulația sistemică a tuturor țesuturilor din corp. Protoxidul de azot este absorbit rapid după inhalare.

Concentrația din alveole se apropie de concentrația inhalată în decurs de 5 minute. Acțiunea produce efect după 2 – 5 minute. Coeficientul de partiție sânge/gaz scade la 0,47.

##### Distributie:

Concentrația din țesuturile care sunt bine alimentate cu sânge, în particular cele din creier, se apropie de concentrația inhalată în decurs de 5 minute. Protoxidul de azot se dizolvă în sânge de 35 de ori mai bine decât azotul. Aceasta înseamnă că difuzează mai rapid într-o cavitate închisă care conține aer decât poate difuza azotul în afara ei. Dacă cavitatea are pereți rigizi, presiunea va crește; dacă pereții nu sunt rigizi, va crește volumul. Aceasta duce la contraindicații cu, de exemplu, pneumotoraxul, aeroembolia și aerul anormal în abdomen.

#### Metabolizare:

Protoxidul de azot nu este metabolizat; singura conversie care are loc este la reacția cu vitamina B<sub>12</sub>.

#### Eliminare:

Protoxidul de azot este eliminat rapid în formă neschimbată prin plămâni, o mică parte fiind eliminată prin intestine și piele.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele nonclinice, bazate pe studii convenționale de siguranță farmacologică, de genotoxicitate și de cancerogeneză, nu evidențiază un anumit risc pentru om.

Datele preclinice demonstrează că expunerea cronică la concentrații cu urme de protoxid de azot ( $\leq 1\%$ ) nu are efecte la nivel embrionar sau teratogen la șoarece, ci sugerează că protoxidul de azot ar putea să inducă mici alterări ale fertilității șoarecilor masculi și femele (tendință mică legată de doză de creștere redusă a reabsorbției și diminuării numărului puilor vii).

Fertilitatea redusă, mortalitatea fetală crescută, un risc sporit de pierdere a sarcinii, creștere redusă a fătului, anomalii scheletale și *situs inversus* au fost observate la rozătoarele expuse continuu la concentrații ridicate de protoxid de azot.

Expunerea pe termen scurt la protoxid de azot poate determina leziuni ireversibile la nivelul neuronilor din cortexul cingulat posterior/retrosplenic. Expunerea suplimentară poate duce la moartea celulelor neuronale. Aceste efecte neurotoxice, inclusiv moartea celulelor, pot fi prevenite cu anestezicele GABA-mimetice. Durata de blocare a receptorului pentru glutamat (subtipul NMDA) pare să fie factorul determinant în acest proces. Nu este clar dacă și, dacă este așa, în ce măsură pot fi așteptate aceste efecte și la oameni, neexistând niciun efect raportat până în prezent, deși se folosește deja protoxidul de azot de mai bine de 150 de ani.

Protoxidul de azot inactivează vitamina B<sub>12</sub>, o coenzimă a metionin-sintetazei, o enzimă care contribuie la sinteza tetrahidrofolatului și a metioninei, necesare pentru sinteza ADN-ului și procesele de metilare din organism.”

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Fără excipienți

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**



- Depozitați butelia pentru gaz între – 20°C și + 65°C .
- Depozitați buteliile pentru gaz într-un spațiu bine ventilat, destinat exclusiv pentru depozitarea gazelor medicinale. Acest spațiu de depozitare nu trebuie să conțină materiale inflamabile.
- A se evita orice contact cu uleiuri, lubrifianți sau alte hidrocarburi.
- A se depozita în poziție verticală, cu excepția acelor butelii pentru gaz cu bază convexă, care trebuie depozitate culcate într-o ladă.
- A se proteja de cădere sau șocuri mecanice luând următoarele măsuri de precauție, de exemplu: fixarea buteliilor pe poziție sau depozitarea lor într-o ladă.
- Buteliile pentru gaz care conțin un tip diferit de gaz sau o compoziție diferită trebuie depozitate separat.
- Depozitați buteliile pentru gaz pline separat față de cele goale.
- Nu depozitați buteliile pentru gaz în apropierea unei surse de căldură.
- Depozitați buteliile pentru gaz acoperite și protejate de influențele atmosferice.
- Supapele buteliilor pentru gaz pentru protoxid de azot sunt prevăzute cu un disc de rupere, pentru a preveni explozia buteliei dacă presiunea din interiorul său devine prea mare. Discul de rupere poate ceda dacă temperatura este prea mare. Aceasta va elibera întregul conținut al buteliei. În acest caz, nu pătrundeți în zona de depozitare și ventilați bine zona până când aceasta este curată pentru a fi utilizată de un expert.

## 6.5 Natura și conținutul containerului

Protoxidul de azot SOL medicinal este ambalat în butelii pentru gaz sub formă de lichid sub propria presiune de vapori.

Buteliile sunt fabricate din oțel sau aluminiu. Supapele sunt din alamă, oțel sau aluminiu.

Buteliile sunt codate pe culori: corpul este alb pur (RAL 9010) și umerii sunt albastru gențian (RAL 5010).

Buteliile de gaz care conțin x litri conțin y kilograme (unitatea de masă) de protoxid de azot gaz la o presiune de 45 bari (la 15 ° C).

Conținutul în litri (x)	1	2	3	5	10	20	30
Cantitatea de kg de protoxid de azot gaz (y)	0,75	1,5	2,25	3,75	7,5	15	22,5
Conținutul în litri (x)	40	50	12*40	12*50	16*40	16*50	
Cantitatea de kg de protoxid de azot gaz (y)	30	37,5	360	450	480	600	

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Urmați instrucțiunile de la furnizorul dumneavoastră, cu precădere următoarele:

- Protoxidul de azot poate fi administrat doar după ce s-a creat între butelie și pacient presiunea corespunzătoare și s-a reglat debitul.
- Înainte de a deschide supapa buteliei, butelia trebuie amplasată în poziție verticală și menținută în această poziție în timpul administrării.
- Administrarea protoxidului de azot trebuie să se efectueze în același timp cu administrarea oxigenului cu un mixer fix; presiunea protoxidului de azot din furtunuri trebuie să fie întotdeauna mai scăzută decât presiunea oxigenului.
- Dacă se folosește un mixer variabil, se recomandă monitorizarea cu un analizor de oxigen.
- Butelia pentru gaz nu trebuie utilizată dacă prezintă deteriorări vizibile sau dacă se suspectează că ar fi fost deteriorată sau expusă la temperaturi extreme.

- A se evita orice contact cu uleiuri, lubrifianți sau alte hidrocarburi.
- Pot fi folosite doar dispozitive corespunzătoare utilizării cu tipul specific de butelie pentru gaz și doar gazul specific.
- Pentru a se evita deteriorarea supapei buteliei, aceasta nu trebuie deschisă sau închisă cu clești, forcepsuri sau alte instrumente.
- Tipul ambalajului nu trebuie modificat.
- În cazul unei scurgeri, supapa buteliei pentru gaz trebuie închisă imediat, dacă acest lucru se poate face în siguranță. Dacă nu este posibilă închiderea supapei, butelia pentru gaz trebuie dusă într-un loc sigur, în exterior, și lăsată să se golească.
- Închideți supapele buteliilor pentru gaz goale.
- Nu este permisă sifonarea gazului comprimat.
- Instalațiile folosite, împreună cu depozitul central, rețelele de distribuție, sistemul de drenaj, punctele de eliminare și conexiunile trebuie să fie toate în conformitate cu legislația relevantă în vigoare.
- Protoxidul de azot poate provoca aprinderea spontană a materialelor incandescente sau care ard mocnit; de aceea este interzis fumatul sau aprinderea unei flăcări deschise în apropierea unei butelii pentru gaz.
- Protoxidul de azot este un gaz netoxic care poate alimenta un incendiu. Este mai greu decât aerul. Acesta poate forma amestecuri explozive în combinație cu gazele sau vaporii anesteziци inflamabili, chiar și în absența oxigenului.
- După golire, returnați furnizorului buteliile pentru gaz.

## **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SOL S.p.A.  
via Borgazzi, 27  
20900 Monza  
Italia

## **8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11250/2018/01-13

## **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2016  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2018

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

02/2022