

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Protoxid de azot medicinal SIAD gaz medicinal, lichefiat

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă este protoxid de azot 100 % v/v

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gaz medicinal, lichefiat. Protoxidul de azot este un gaz incolor cu un miros dulceag.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Protoxidul de azot este indicat:

- ca anestezie pentru inițierea anesteziei generale și pentru menținerea acesteia pe parcursul operației, în combinație cu alte anestezice administrate intravenos sau inhalate
- ca analgezic/sedativ în situații în care se dorește un debut rapid al efectului

Se poate utiliza la pacienți de toate vârstele.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Protoxidul de azot poate fi administrat de către personalul medical instruit pentru a utiliza acest gaz medicinal. Protoxidul de azot poate fi administrat doar atunci când este la îndemână echipament care asigură o cale respiratorie liberă și posibilitatea de începere a resuscitării.

Protoxidul de azot trebuie să fie administrat prin inhalare, fie spontan sau prin ventilație controlată cu echipament special și mască. Trebuie să fie administrat în asociere cu oxigen. Sistemul care furnizează amestecul de protoxid de azot și oxigen trebuie să fie echipat cu sistem de monitorizare a conținutului de oxigen și cu sistem de alarmă în cazul în care concentrația de oxigen scade sub 21%. Cantitatea de gaz introdusă este reglementată în conformitate cu procentul de sedare/anestezie și cu timpul pentru care este necesară deprimarea SNC.

Protoxidul de azot poate fi administrat doar în spații ventilate corespunzător și/sau cu dispozitive care previn apariția unei concentrații excesive de protoxid de azot (vezi pct. 4.4).

Protoxidul de azot are efecte analgezice și sedative în funcție de doză și de efectul asupra funcțiilor cognitive.

#### **Analgezic/sedare**

Inhalarea de protoxid de azot în concentrații de până la 50% provoacă analgezic/sedare, fără tulburarea

stării de conștiență și cu menținerea răspunsului la stimuli verbali.

Există dovezi ale faptului că pentru analgezie concentrația de 30% este eficientă în unele cazuri, în general, concentrația suficientă este de 50% (concentrații mai mari, de exemplu 70% sunt utilizate în anestezii/în anumite aplicații sedative).

În cazul utilizării acestor concentrații sunt menținute în siguranță respirația, circulația sangvină și reflexul flexor.

## **Anestezie**

Concentrațiile protoxidului de azot de 35-37% în amestec cu alte anestezice sunt utilizate pentru anestezie, deoarece efectele protoxidului de azot în monoterapie pentru inducerea anesteziei sunt foarte slabe.

Protoxidul de azot are interacțiuni care crează dependență în asociere cu cei mai mulți anestezici (vezi pct. 4.5).

De obicei este utilizat cu oxigen în proporție de 1 măsură de oxigen și 2 măsuri de protoxid de azot. Astfel, se generează amestecul de 66% protoxid de azot/33% oxigen care este transmis prin dispozitivul de inhalare a anestezicului pentru chirurgie. Concentrația minimă alveolară a protoxidului de azot (MAC) este de aproximativ 104%, 66% protoxid de azot este echivalentul a aproximativ 63% MAC.

Efectele protoxidului de azot nu depind, în general, de vârstă, dar, în interacțiune cu alți anestezici, efectul este diferit în funcție de vârstă.

Protoxidul de azot nu trebuie să fie administrat în concentrații mai mari de 70%-75%, deoarece în acest caz nu se poate asigura cantitatea necesară de oxigen. Este necesar să se ofere cantitatea eficientă de oxigen pacienților cu oxigenare scăzută.

### **4.3 Contraindicații**

Protoxidul de azot este contraindicat:

- pacienților cu semne de hipertensiune intracraniană
- pacienților inconștienți
- pacienților cu pneumotorax evident sau suspecți de pneumotorax
- pacienților bolnavi cu suspiciunea de acumulări de gaze în cavități - ileus, sinuzite
- în caz de hipertensiune pulmonară
- pacienților cu deficiență de vitamina B12
- pacienților cu traumatism cranian cu stare de inconștiență
- în caz de rănire maxilo-facială
- în cazul bolii Caisson
- indivizilor cu semne severe de confuzie
- în terapie curentă cu metotrexat.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Atenționări speciale*

În mediul de lucru trebuie să fie păstrată cea mai scăzută concentrație de protoxid de azot care corespunde reglementărilor la nivel local.

În prezent nu se poate stabili o corelare cauzală clară între expunerea la concentrații reduse de protoxid de azot și riscul pe care îl prezintă pentru sănătatea cadrelor medicale. Nu se poate exclude faptul că expunerea cronică la concentrații reduse de protoxid de azot în încăperi care sunt slab ventilate poate avea legătură cu numărul crescut de boli maligne, anumite boli cronice și fertilitate redusă.

Sălile de operații în care se utilizează deseori protoxid de azot trebuie să fie dotate cu sistem de ventilare sau sistem pentru evacuarea gazelor în exces, ceea ce permite menținerea concentrației de protoxid de azot sub limitele reglementărilor naționale în mediul de lucru.

Protoxidul de azot poate fi administrat doar atunci când există posibilitatea de a-l asocia cu oxigen și în prezența personalului calificat și instruit pentru a acorda primul ajutor.

#### *Precauții speciale de utilizare*

S-a demonstrat experimental faptul că protoxidul de azot are efecte ușor deprimante asupra contracțiilor miocardului care sunt compensate de ușoara creștere a stimulării cardiace simpatice, astfel încât influența asupra funcțiilor circulatorii nu este observată. Totuși, protoxidul de azot trebuie să se administreze cu precauție pacienților cu insuficiență cardiacă sau disfuncții cardiace severe. Protoxidul de azot nu ar trebui să fie utilizat pe termen lung, de ex. ca sedativ în secții de terapie. Analizați cu atenție administrarea pe termen lung mai mult de 6 ore, datorită efectului inhibitor asupra metabolismului vitaminei B12/acidului folic.

Protoxidul de azot poate cauza pierderea reflexelor laringiene și pierderea cunoștinței în concentrații mai mari (> 50%). Deseori duce la stări de inconștiență, iar la concentrații mai mari de 60-70% există un risc crescut de afectare a reflexelor laringiene.

Protoxidul de azot nu ar trebui să fie utilizat prin mască în timpul operațiilor cu laser datorită riscului de ardere explozivă.

În cazul în care apare cianoza în timpul anesteziei, se recomandă să se oprească administrarea de protoxid de azot și, în cazul în care cianoza nu scade, este necesar să se realizeze ventilația controlată a pacientului.

După anestezia generală poate apărea riscul de hipoxemie, ceea ce înseamnă un procent ridicat de protoxid de azot. Este necesar să se monitorizeze funcțiile respiratorii (apnee, dispnee) și semnele de intoxicație. Atât timp cât pacientul nu este complet recuperat, dacă este necesar, se administrează 100% oxigen și se realizează ventilația controlată. Trebuie să fie măsurată concentrația de oxigen inhalat. Se recomandă, de asemenea, să se monitorizeze saturația sângelui arterial cu oxigen (pulsximetrie).

Protoxidul de azot induce creșterea presiunii în urechea medie.

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

##### *Anestezice generale, sedative, analgezice*

Protoxidul de azot în asociere cu alte anestezice inhalate își reduce MAC, crește astfel efectul acestuia și reduce mult cantitatea dozei necesare. Mărește, de asemenea, efectul anesteziului intravenos, al medicamentelor sedative și al analgezicelor, și duce astfel la reducerea dozelor acestora.

##### *Anestezicele locale*

N<sub>2</sub>O acționează ca sinergist în efectul analgezic al anesteziului local utilizat pentru anestezii locale ale mandibulei și, de asemenea, în cazul anesteziei subarahnoidale.

##### *Metotrexat*

N<sub>2</sub>O acționează ca sinergist în metabolismul acidului folic. Experimentele realizate la animale au demonstrat faptul că efectele chimioterapeutice ale metotrexatului sunt amplificate în egală măsură cu toxicitatea sa.

N<sub>2</sub>O este sinergist pentru miorelaxantele nedepolarizante.

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

##### **Sarcina**

Protoxidul de azot poate interfera cu metabolismul acidului folic (vezi pct. 4.4).

Studiile la animale demonstrează efectul teratogen atunci când protoxidul de azot este administrat în concentrații ridicate sau pe termen lung la începutul sarcinii.

Efectul teratogen nu a fost niciodată observat la om. Nu există suficiente date epidemiologice pentru evaluarea potențialei influențe dăunătoare asupra dezvoltării embrio-fetale. De aceea, nu este recomandat să se utilizeze protoxid de azot în timpul primelor două trimestre de sarcină. Poate fi utilizat în siguranță în timpul travaliului. Datorită faptului că protoxidul de azot trece prin placentă, se

recomandă să se oprească la timp administrarea înainte de naștere pentru a evita riscul de hipoxie sau întârzierea plânsului la noii născuți.

### Alăptarea

Protoxidul de azot poate fi utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectul asupra oamenilor în ceea ce privește influența protoxidului de azot asupra fertilității. Potențialul risc de afectare a fertilității asociat cu expunerea cronică la locul de muncă nu poate fi exclus (vezi pct. 4.4).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje

Protoxidul de azot are efecte supra funcțiilor cognitive și psihomotorii.

Protoxidul de azot este rapid eliminat din corp după inhalare și reacțiile adverse psihometrice sunt rar evidente la 20 de minute după administrare.

Când se folosește protoxidul de azot ca analgezic sau sedativ unic, nu se recomandă conducerea autovehiculelor sau folosirea unor utilaje pentru cel puțin 30 de minute după administrarea de protoxid de azot și până când abilitățile pacientului nu sunt evaluate de medicul curant.

Nu se recomandă să se conducă autovehicule după anestezia cu protoxid de azot timp de 24 de ore de la administrare.

## 4.8 Reacții adverse

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), sau necunoscute (care nu pot fi estimate din datele disponibile).

Sistem organe implicat	Frecvență					
	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 (până la $< 1/10000$ )	Necunoscute
Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic		Saturația oxigenului scăzută la copii		Anemie megaloblastică; granulocitopenie*		
Tulburări psihiatrice		Euforie; disforie; amețeală sau slăbiciune				Dependență
Tulburări ale sistemului nervos				Mielopatie; polineuropatie; presiune intracraniană sporită; crampe; dureri de cap		Atacuri de apoplexie generalizate; mieloneuropatie; neuropatie; degenerarea subacută a cordului

Tulburări ale urechii și labirintului			Senzație de presiune în urechea mediană			
Afecțiuni cardiace				Aritmii; bradicardie; hipertensiune pulmonară, hipotensiune arterială la nou-născuți; hipoxie difuză**		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Apnee; bronhospasm		
Tulburări gastrointestinale		Greață, vomitare	Flatulență			

\* În cazul aplicării peste 24 de ore

\*\* imediat după terminarea inhalării cu protoxid de azot

### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Protoxidul de azot trebuie să fie mereu folosit în asociere cu o cantitate suficientă de oxigen astfel încât să asigure o oxigenare suficientă a organismului. Echipamentele de administrare trebuie să permită concentrații de oxigen de peste 21%.

Inhalarea în exces de protoxid de azot va duce la hipoxemie și comă.

În caz de hipoxemie determinată de concentrația ridicată de protoxid de azot, concentrația de protoxid de azot ar trebui să fie redusă sau întreruptă. Proportia de oxigen ar trebui să fie mărită și administrată până când pacientul îndeplinește criteriile de oxigenare corespunzătoare.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupul farmacoterapeutic: Anestezic general; Alte anestezice generale,; codul ATC: N01AX13

Protoxidul de azot prezintă efecte directe și indirecte ale multor sisteme neurotransmițătoare de la nivel cerebral și al măduvii spinării (de exemplu receptori opioizi endogeni, receptori GABA sau transmisia de noradrenalină). S-a demonstrat faptul că efectul analgezic al protoxidului de azot este influențat de adrenoceptori  $\alpha$  subtip  $\alpha_{2A}$ . Totuși, nu se cunosc mecanismele farmacologice exacte ale analgeziei protoxidului de azot.

Efectul anestezic al  $N_2O$  este în strânsă legătură cu impactul similar al altor substanțe inhibitoare, inclusiv anestezicele generale cu activarea receptorilor GABA<sub>A</sub>, și susținerea funcției mediatorului GABA (acidul gamma-aminobutiric) și cu blocarea receptorului de nicotină care reglează eliberarea neurotransmițătorului la nivelul SNC.

Intensitatea efectului analgezic depinde de condiția psihică a pacientului. Efectul asupra funcțiilor de percepție și cognitive depinde de doza de protoxid de azot administrată. Inhalarea de concentrații de N<sub>2</sub>O de până la 50-60% prezintă efecte analgezice și cognitive crescute. Inhalarea unei concentrații de N<sub>2</sub>O de 50% nu prezintă un efect anestezic pronunțat. Acest lucru determină analgezie și inhibarea stării de conștiență; pacientul se relaxează. Concentrațiile de până la 60-70 % determină o anestezie slabă și pierderea stării de conștiență, lipsa de răspuns la stimuli verbali. Când se asociază cu alte anestezice sau analgezice, protoxidul de azot provoacă o anestezie mai profundă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Administrarea de protoxid de azot se face prin inhalare și absorbția sa depinde de gradientul de presiune dintre aerul inhalat și sângele care trece prin alveolele ventilate. Distribuția în țesuturile organismului depinde de solubilitatea sa, care este stabilită de coeficientul de distribuție în țesuturi. N<sub>2</sub>O penetrează rapid barierele datorită moleculelor sale de dimensiuni mici și a solubilității în grăsimi. De asemenea, penetrează rapid în plămâni și alte țesuturi. Absorbția de către membrana mucoasei nazale și căile respiratorii se face prin difuzia determinată de diviziunea coeficientului sânge/aer. Depinde, de asemenea, de perfuzie (fluxul sangvin), schimbul între sistemul arterial și cel venos și secreția de mucus. Coeficientul de difuzie depinde de gradientul concentrației, și duce la o stare de echilibru în timp de 5-15 minute. Concentrația de N<sub>2</sub>O în alveolele pulmonare depinde de concentrația din amestecul cu O<sub>2</sub> inhalat. Concentrația crescută de N<sub>2</sub>O inhalat crește disponibilitatea sa în alveole. N<sub>2</sub>O - gaz inert care nu este ionizat, nu se leagă de proteinele din plasmă, nu este metabolizat. După terminarea expunerii la protoxid de azot, concentrația de N<sub>2</sub>O din sânge scade rapid - timpul de înjumătățire al eliminării biologice (T<sub>1/2</sub>) este de aproximativ 1 minut. N<sub>2</sub>O este eliminat prin plămâni, într-o cantitate mică prin piele, nu depinde de durata de expunere, depinde de ventilație. Datorită solubilității sale mici în sânge, precum și în alte țesuturi, atât absorbția, precum și eliminarea sunt rapide, relativ mai rapide decât pentru alte anestezice inhalatorii.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice de siguranță privind protoxidul de azot au la bază studiile farmacologice publicate referitoare la siguranța și toxicitatea după administrarea repetată, genotoxicitatea, evaluarea carcinogenității și toxicitatea reproductivă. Expunerea continuă pe termen lung la protoxid de azot 15% - 50% poate determina, datorită tulburării de metabolizare a acidului folic, embriopatie, neuropatie, tulburări hematologice și imunomodulare la oameni.

Deși doza ridicată de N<sub>2</sub>O este teratogenă la șobolan, acest tip de toxicitate nu a fost dovedită la persoanele expuse la dozele terapeutice.

N<sub>2</sub>O nu are efect mutagen și carcinogen în condițiile date.

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

Niciunul.

## **6.2 Incompatibilități**

Protoxid de azot medicinal SIAD, gaz inhalant, poate fi administrat în asociere cu aer, oxigen medicinal și agenți inhalanți halogeni.

Protoxid de azot medicinal SIAD întreține arderea și provoacă arderi intense ale țesăturilor, inclusiv a altor materiale, care sunt de obicei ignifuge în atmosferă. Este foarte periculos în prezența uleiurilor, lubrifiantilor, a substanțelor bituminoase și a multor materiale plastice.

Ca și în cazul multor gaze anestezice, protoxidul de azot necesită o ventilare adecvată a încăperilor în care este utilizat. În general, specialiștii care utilizează protoxidul de azot sunt instruiți să evite inhalarea directă a aerului expirat de pacienți, în cazul în care sunt expuși pentru perioade lungi de timp.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Sunt recomandate temperaturi de -20 până la +40°C pentru depozitare pe termen lung. Buteliile pot fi expuse pentru o scurtă perioadă de timp la temperaturi de până la +60 °C.

Păstrați buteliile de gaz în încăperi ventilate corespunzător care sunt concepute pentru a fi camere de depozitare a gazelor medicinale.

Buteliile de gaz ar trebui să fie depozitate sub un acoperiș, protejate de efectele atmosferice și de vânt, păstrate uscate și curate, lipsite de materiale inflamabile.

Ar trebui să fie luate măsuri de siguranță pentru a preveni vibrațiile și căderea.

Buteliile de gaz care conțin tipuri diferite de gaze trebuie să fie păstrate separat. Buteliile goale și cele pline trebuie să fie păstrate separat.

#### Transportarea gazului îmbuteliat

Buteliile de gaz trebuie să fie transportate cu ajutorul unor materiale adecvate care să le protejeze de impact periculos și cădere și care să le mențină în poziție verticală.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului Recipienti și robineți (inclusiv materialul)

Capacitatea buteliei/bateriei în [litri] de apă	Tipul și materialul robinetului	Materialul buteliei	Greutatea de încărcare în [kg]	Volumul de protoxid de azot în [litri] la presiunea de 1 bar și la temperatura de 15 °C
10	Robinet din alamă cromată	oțel	7,5	4050
40	Robinet din alamă cromată	oțel	30	16200
50	Robinet din alamă cromată	oțel	37,5	20250
Grup de butelii (Baterie) 16 x 50 l (800 l)	Robinet din alamă cromată	Oțel, interconexiune de butelii prin țevă inoxidabilă	600	324000

Atenție: robinetul are un filet de G3/8''.

### **Marcare prin culoare**

Corpul buteliei este vopsit în culoare albă, iar gulerul buteliei în culoarea albastră

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

## **6.6 Precauții speciale de eliminare a reziduurilor și manipulare**

### **Instrucțiuni de utilizare/manipulare Protoxid de azot medicinal SIAD**

#### **Aspecte generale**

Nu utilizați niciodată lubrifianți, uleiuri sau substanțe similare pentru lubrifierea unui robinet blocat sau dacă este dificil să fixați dispozitivul de administrare. Atingeți robinetul și conexiunile aparținând acestuia cu mâinile curate și degresate (de exemplu nu utilizați cremă de mâini).

#### **Pregătirea pentru utilizare**

Folosiți numai dispozitive de administrare special concepute pentru protoxidul de azot medicinal.

Verificați dacă placa de conexiune este curată și dacă inelul de etanșare sau garnitura inelară la locul de fixare este în stare bună de funcționare.

Robinetul nu trebuie să fie deschis în mod violent.

Verificați dacă există scurgeri, urmând instrucțiunile care însoțesc regulatorul. Nu încercați să eliminați scurgerea de la robinet sau de la orice alt dispozitiv prin altă metodă decât să schimbați inelul de etanșare sau garnitura inelară.

În cazul unei scurgeri, închideți robinetul și decuplați regulatorul.

#### **Utilizarea buteliilor**

Se interzice fumatul și utilizarea flăcărilor deschise în spațiul în care se utilizează terapia cu protoxid de azot.

Gazele medicinale trebuie folosite numai în scopuri medicale.

Buteliile de gaz trebuie să fie bine fixate (de exemplu cu un lanț) pentru a evita căderea.

Nu goliți complet butelia pentru a o proteja împotriva contaminărilor. Păstrați o presiune reziduală de 3-5 bari în butelie.

### **Instrucțiuni de eliminare**

Atunci când butelia de gaz este goală, nu o aruncați la gunoi. Buteliile de gaz goale vor fi colectate de furnizor.

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

SIAD ROMANIA S.R.L., România  
Str. Drumul Osiei, Nr. 75-79, Sector 6, 062395, București  
România

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14188/2021/01-04

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



Data primei autorizări: Noiembrie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTUL**

Noiembrie 2021