

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**KALINOX, 50% + 50%, gaz medyczny sprężony**

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butla zawiera:

Podtlenek azotu ( <i>Dinitrogenii oxidum</i> )	50% (mol/mol)
Tlen ( <i>Oxygenium</i> )	50% (mol/mol)

(pod ciśnieniem 170 bar w temperaturze 15°C).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny, sprężony  
Bezbarwny

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Wskazania do stosowania

- Krótkotrwałe znieczulenie podczas bolesnych procedur medycznych lub w warunkach bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca (np. nakłuc łędźwiowych, biopsji szpiku kostnego, drobnych powierzchownych zabiegów, opatrywania oparzeń, nastawiania prostych złamań, nastawiania niektórych zwicnięć stawów obwodowych, wkłuc żylnych, opieki medycznej w nagłych wypadkach dotyczących urazów, oparzeń i transportu).
- Sedacja podczas zabiegów stomatologicznych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz pacjentów odczuwających lęk przed zabiegiem lub niepełnosprawnych.
- Znieczulenie w położnictwie, wyłącznie w warunkach szpitalnych, przed znieczuleniem zewnątrzoponowym lub jeśli pacjentka odmówi takiego znieczulenia lub jeśli niemożliwe jest jego zastosowanie.

### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

#### **Dawkowanie**

Szybkość przepływu mieszaniny jest określona wyłącznie przez spontaniczną wentylację pacjenta przez maskę twarzową, nosową, lub ustno-nosową.

Przepływ gazu jest dostosowany do zdolności wentylacji pacjenta. Dostępne są dwa sposoby podawania:

- **Kontrolowany przepływ**: przepływ jest ustalony przez lekarza na przepływomierzu butli zintegrowanym z zaworem butli produktu Kalinox. Przepływ jest wybrany i dostosowany przez lekarza, w zależności od warunków oddechowych pacjenta, i monitorowany jest przez zbiornik w postaci miękkiego balonika umieszczonego w obiegu podawania. **W tym przypadku przepływ jest kontynuowany, by umożliwić napełnianie zbiornika podczas wydechu pacjenta.**

- Samoregulacja lub przepływ swobodny na żądanie: zawór podłączony do wylotu gazu z butli Kalinox, tzw. "zawór na żądanie", urządzenie do podawania samo reguluje automatycznie przepływ do potrzeb danego pacjenta podczas jego inhalacji i zamyka przepływ podczas wydechu pacjenta. **Jest to przepływ przerywany.**

Jeśli stosowana jest maska twarzowa, zalecany jest tzw. "zawór na żądanie". W tej sytuacji pacjent oddychając otwiera zawór, pozwalając produktowi Kalinox wypływać z aparatury, a tym samym przyjmuje go przez drogi oddechowe. Pobieranie gazu następuje w płucach. Należy poinstruować pacjenta, aby trzymał maskę na twarzy i oddychał normalnie. Jest to dodatkowy środek bezpieczeństwa, w celu zminimalizowania ryzyka przedawkowania. Jeśli z jakiegokolwiek powodu pacjent otrzyma więcej produktu Kalinox niż jest to konieczne i będzie to miało wpływ na czujność, pacjent upuści maskę i podawanie leku zostanie przerwane. Przez oddychanie powietrzem otaczającym skutek działania produktu Kalinox szybko minie, a pacjent odzyska przytomność.

Jeśli stosowana jest maska nosowa, Kalinox podawany jest ze stałym przepływem.

We wszystkich przypadkach pacjent musi być monitorowany w sposób ciągły podczas podawania leku. Zalecana jest obecność osoby trzeciej.

Podawanie mieszaniny musi być natychmiast przerwane w przypadku utraty kontaktu słownego z pacjentem.

Maksymalną skuteczność znieczulającą mieszaniny osiąga się po co najmniej 3 minutach inhalacji.

Czas inhalacji mieszaniną zależy od czasu trwania przeprowadzanej procedury i na ogół nie powinien przekraczać 60 minut ciągłej inhalacji w ciągu doby. Jeżeli procedura jest powtarzana, leczenie nie może trwać dłużej niż 15 dni.

Powrót do stanu pierwotnego następuje bardzo szybko po zakończeniu inhalacji i bez efektów pozostałości poznieczuleniowych (*ang. residual effects*).

#### Dzieci i młodzież

Wskaźnik skuteczności jest mniejszy u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ponieważ minimalne skuteczne stężenie pęcherzykowe jest wyższe niż u dzieci starszych.

#### Sposób podawania

Produkt Kalinox należy podawać zgodnie z lokalnymi wytycznymi i specyfiką miejscowego rynku (patrz punkt 4.4 "Specjalne ostrzeżenia").

Mieszanina jest podawana tylko pacjentom oddychającym spontanicznie.

Jeżeli to możliwe, lek powinien być podawany samodzielnie przez pacjenta. Pacjentom należy pokazać, jak podawać lek oraz wyjaśnić cel jego podawania i efekt działania, aby zapewnić ich skuteczną współpracę.

U dzieci i innych pacjentów, którzy nie są w stanie zrozumieć i postępować zgodnie z instrukcjami na temat samodzielnego podawania produktu Kalinox, leczenie może być prowadzone pod nadzorem fachowego personelu medycznego, który może pomóc pacjentom utrzymać maskę w miejscu i czynnie monitoruje podawanie leku. W takich przypadkach Kalinox może być podawany w postaci ciągłego przepływu gazu. Ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia u pacjenta sedacji i utraty przytomności, podawanie produktu w postaci ciągłego przepływu gazu powinno być stosowane jedynie w obecności fachowych pracowników opieki zdrowotnej przeszkolonych w zakresie prowadzenia sedacji bez utraty przytomności.

Podawanie za pomocą rurki intubacyjnej nie jest zalecane.

- Stosowanie podczas bolesnych zabiegów: Przed zabiegiem maska musi być założona przez co najmniej 3 minuty. Przez ten czas należy utrzymywać kontakt słowny z pacjentem: inhalację kontynuuje się podczas całego zabiegu, a pacjent jest proszony, by oddychał normalnie.

Nadzór kliniczny nad pacjentem powinien trwać przez cały czas inhalacji. Pacjent musi być spokojny, oddychać normalnie i reagować na proste polecenia: w przypadku głębokiej sedacji powodującej utratę kontaktu słownego należy usunąć maskę twarzową, do czasu odzyskania kontaktu z pacjentem.

- Stosowanie w stomatologii: należy używać maski nosowej lub nosowo-twarzowej, zależnie od stopnia wentylacji pacjenta.

U pacjentów niepełnosprawnych, którzy nie są w stanie utrzymać maski na twarzy, maska powinna być trzymana przez pielęgniarkę, bez silnego nacisku.

Po upływie co najmniej 3 minut zabieg może zostać przeprowadzony w sposób ciągły, w przypadku użycia maski nosowej lub w okresach 20-30 sekundowych (w przypadku maski nosowo-twarzowej), podczas których maska nosowo-twarzowa może być zsunięta na nos.

Po zakończeniu zabiegu należy zdjąć maskę, a pacjent powinien pozostać w fotelu przez 5 minut dla odpoczynku.

- Stosowanie w położnictwie: inhalację należy zacząć jak najszybciej po wystąpieniu skurczów porodowych, zanim pojawi się ból. Rodząca musi oddychać normalnie podczas skurczów i nie hiperwentylować, ze względu na ryzyko desaturacji tlenu pomiędzy skurczami. Inhalacja musi zostać przerwana po ustąpieniu bólu.

Z powodu ryzyka desaturacji pomiędzy skurczami ciśnienie cząstkowe tlenu musi być monitorowane w sposób ciągły w tym wskazaniu.

#### 4.3. Przeciwwskazania

- Pacjenci wymagający wentylacji 100% tlenem.
- Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe.
- Wszelkie zaburzenia świadomości, uniemożliwiające współpracę ze strony pacjenta.
- Zaburzenia związane z zgromadzeniem się gazu i kiedy jego rozprężanie się może być niebezpieczne, takie jak:
  - Urazy głowy.
  - Urazy szczękowo-twarzowe.
  - Odma opłucnowa.
  - Choroba obturacyjna płuc.
  - Zator powietrzny.
  - Po nurkowaniu.
  - Choroba dekompresyjna.
  - Po zakończeniu encefalografii.

- Podczas operacji ucha środkowego, ucha wewnętrznego oraz zatok przynosowych.
- Silne wzdęcie brzucha.
- Podczas znieczulenia zewnątrzoponowego.
- Pacjenci, u których w ostatnim czasie zastosowano gazy okulistyczne (SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>) podczas zabiegu chirurgicznego na oku, i u których pęcherzyki gazu są nadal obecne w gałce ocznej, oraz gdy od zabiegu upłynęło mniej niż 3 miesiące. Z powodu wzrostu ciśnienia śródgałkowego mogą wystąpić ciężkie powikłania pooperacyjne.
- Udokumentowany i nieleczone niedobór witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego.
- Niewyjaśnione zaburzenia neurologiczne, które wystąpiły niedługo przed zabiegiem.

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### **Specjalne ostrzeżenia**

Pomieszczenia, w których często stosuje się produkt Kalinox, muszą być wyposażone w odpowiedni system odprowadzania wydychanych gazów lub wentylacyjny, utrzymujący stężenie gazu w otaczającym powietrzu na jak najniższym poziomie i poniżej wszelkich dopuszczalnych stężeń określonych przepisami krajowymi.

Mieszanina powinna być przechowywana i podawana w temperaturze powyżej 0°C, ponieważ w niższych temperaturach oba gazy mogą się rozdzielić, w wyniku czego istnieje ryzyko hipoksji.

##### **Dzieci i młodzież:**

Podtlenek azotu może w rzadkich przypadkach powodować depresję oddechową u noworodka. Noworodki powinny być badane pod kątem możliwości wystąpienia depresji oddechowej, gdy produkt Kalinox jest stosowany w okresie okołoporodowym.

##### **Środki ostrożności dotyczące stosowania**

Unikać hiperwentylacji, ponieważ może ona powodować nieprawidłowe ruchy.

Należy preferować samodzielne podawanie przez pacjenta w celu lepszej oceny stanu przytomności.

Uważna obserwacja jest wymagana u pacjentów przyjmujących leki o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy, w szczególności pochodne morfiny oraz benzodiazepiny, z powodu ryzyka głębokiej sedacji (patrz punkt 4.5 „Interakcje”), senności, desaturacji, wymiotów oraz spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Po zakończeniu podawania mieszaniny, zwłaszcza w przypadku przedłużonego podawania, pacjenci ambulatoryjni, którzy muszą prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny, powinni być poddani obserwacji aż do ustąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogły wystąpić oraz do czasu odzyskania takiego samego stanu czujności jak przed leczeniem.

Podtlenek azotu powoduje inaktywację witaminy B<sub>12</sub> (kofaktor syntazy metioninowej), co zaburza metabolizm folianów oraz syntazę metioninową niezbędną do syntezy mieliny. Przed podaniem produktu KALINOX należy wśród pacjentów z grupy ryzyka niedoboru witaminy B<sub>12</sub> rozważyć oznaczenie stężenia witaminy B<sub>12</sub>. Do grup ryzyka można zaliczyć pacjentów z chorobą alkoholową, pacjentów u których występuje anemia lub zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, a także tych będących na diecie wegetariańskiej lub ostatnio przyjmujących leki, które wpływają na działanie witaminy B<sub>12</sub> i (lub) metabolizm folianów (patrz punkty 4.5 „Interakcje...” oraz 4.8 „Działania niepożądane”). W przypadku powtarzającego się i długotrwałego stosowania należy stosować suplementację witaminą B<sub>12</sub> (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane „po długotrwałym lub powtarzającym się narażeniu na ekspozycję”).

Nadużywanie i niewłaściwe użycie: w związku z euforycznymi efektami po użyciu podtlenku azotu, KALINOX może być poszukiwany oraz nadużywany w celu narkotyzowania się. Długotrwałe i (lub) powtarzające się stosowanie może prowadzić do nadużywania lub uzależnienia (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

W przypadku braku drożności trąbki Eustachiusza może być obserwowany ból ucha ze wzrostem ciśnienia w jamie bębenkowej (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Powikłań, takich jak zaburzenia dotyczące ucha środkowego oraz perforacja błony bębenkowej, nie można wykluczyć.

Ciśnienie śródczaszkowe powinno być dokładnie monitorowane u pacjentów z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia śródczaszkowego, gdyż u niektórych pacjentów z zaburzeniami wewnątrzczaszkowymi został zaobserwowany wzrost ciśnienia śródczaszkowego (patrz punkty 4.3. „Przeciwwskazania” oraz 4.8 „Działania niepożądane”) w trakcie podawania podtlenku azotu.

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### **Przeciwwskazane połączenia**

Gazy okulistyczne (SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>): interakcja pomiędzy podtlenkiem azotu z jakimkolwiek niecałkowicie wchłoniętym gazem okulistycznym może spowodować ciężkie powikłania pooperacyjne, będące wynikiem dystrybucji podtlenku azotu do tkanek. Niecałkowicie wchłonięte pęcherzyki gazu mogą rozszerzyć się, powodując wzrost ciśnienia śródgałkowego ze szkodliwymi skutkami. (patrz punkty 4.3. „Przeciwwskazania” oraz 4.8 „Działania niepożądane”).

##### **Połączenia wymagające zachowania ostrożności:**

Nasilenie nasennego działania leków działających ośrodkowo (opioidy, benzodiazepiny i inne środki psychotropowe) może wystąpić, gdy są one podawane z podtlenkiem azotu (patrz punkt 4.4 „Środki ostrożności”).

Leki, które wpływają na działanie witaminy B<sub>12</sub> i (lub) metabolizm folianów mogą poprzez podtlenek azotu nasilać inaktywację witaminy B<sub>12</sub> (patrz punkty 4.4 „Środki ostrożności” oraz 4.8 „Działania niepożądane”).

KALINOX wzmacnia hamujące działanie metotreksatu na syntezę metioniny i metabolizm kwasu foliowego.

#### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża:**

Dane otrzymane z dużej liczby zastosowań produktu u kobiet w trakcie pierwszego trymestru ciąży (więcej niż 1000 zastosowań) wskazują, że produkt nie wywołuje wad wrodzonych. Ponadto nie stwierdzono swobodnego powiązania między wystawieniem kobiet w ciąży na działanie podtlenku azotu a jego toksycznym wpływem na płody lub noworodki. Dlatego Kalinox może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

Kiedy Kalinox jest stosowany w okresie okołoporodowym, noworodki powinny być nadzorowane ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. (patrz punkt 4.4 „Środki ostrożności”).

Kobiety w ciąży zawodowo narażone na działanie podtlenku azotu, patrz punkty 4.4 „Środki ostrożności” i 6.6. „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania”.

##### **Płodność:**

Badania na zwierzętach w niskich stężeniach podtlenku azotu ( $\leq 1\%$ ) sugerują, że zachodzą niewielkie zmiany w płodności samców i samic (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). Brak istotnych danych dotyczących ludzi.

##### **Karmienie piersią:**

Brak danych dotyczących przenikania podtlenku azotu do mleka ludzkiego. Jednak po krótkim okresie podawania podtlenku azotu, biorąc pod uwagę bardzo krótki okres półtrwania, przerwanie karmienia piersią nie jest konieczne.

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zakończeniu podawania mieszaniny, zwłaszcza po długotrwałym podawaniu, pacjenci ambulatoryjni, którzy muszą prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny, powinni być poddani obserwacji aż do ustąpienia wszystkich działań niepożądanych oraz do czasu odzyskania takiego samego stanu czujności jak przed podaniem leku.

#### 4.8. Działania niepożądane

Podtlenek azotu przenika do wszystkich przestrzeni gazowych szybciej niż azot jest z nich usuwany. Zastosowanie produktu KALINOX może skutkować zwiększeniem objętości i (lub) ciśnienia w zamkniętych przestrzeniach powietrznych.

Podczas stosowania mogą wystąpić następujące działania niepożądane i większość z nich zazwyczaj ustępuje w ciągu minut od zakończenia podawania mieszaniny:

Działania niepożądane są wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA (bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	nieznana	Niedokrwistość megaloblastyczna z leukopenią <sup>1,2</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	nieznana	Niedobór witaminy B12 <sup>1,2*</sup>
Zaburzenia psychiczne	rzadko	Pobudzenie, lęk, euforia, sny, halucynacje
	nieznana	Dezorientacja, zaburzenia i uzależnienie <sup>1*</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	rzadko	Parestezje, głęboka sedacja
	nieznana	Zawroty głowy, bóle głowy, zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego (u pacjentów zagrożonych wystąpieniem podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego) – patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”, 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”), drgawki.  Czasami obserwowano nieprawidłowe ruchy, zwłaszcza na tle hiperwentylacji. Zaburzenia neurologiczne i mieloneuropatia.
Zaburzenia ucha i błędnika	nieznana	Ból ucha (w przypadku braku drożności trąbki Eustachiusza patrz punkt 4.4 „Środki ostrożności”).
Zaburzenia żołądka i jelit	często	nudności, wymioty
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersiowe	nieznana	depresja oddechowa (u małych dzieci)  depresja oddechowa (u noworodków jeśli KALINOX był podawany w okresie okołoporodowym – patrz punkty 4.4 „Środki ostrożności” oraz 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”).

<sup>1\*</sup> Po długotrwałej lub powtarzającej się ekspozycji

<sup>2\*</sup> Z powodu inaktywacji witaminy B<sub>12</sub>, kofaktora syntazy metioninowej biorącego udział w syntezie metioniny i osłonki mielinowej oraz metabolizmie kwasu foliowego i syntezie kwasu nukleinowego (patrz punkty 4.3 „Przeciwwskazania”, 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” oraz 4.5 „Interakcje...”).

Przypadki ciężkich zaburzeń widzenia zostały zaobserwowane u pacjentów, którym podczas operacji oka wstrzyknięto gaz śródgałkowo (patrz punkty 4.3 oraz 4.5).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9. Przedawkowanie**

Przedawkowanie może wystąpić w przypadku przechowywania w niewłaściwych warunkach, w temperaturze poniżej 0°C: składniki mieszaniny mogą dysocjować, co naraża pacjenta na przedawkowanie podtlenku azotu, a w konsekwencji na hipoksję.

W takich okolicznościach, jeżeli podczas podawania występuje sinica, leczenie należy natychmiast przerwać i podjąć odpowiednie działania, np. jeżeli sinica nie ustępuje bardzo szybko, pacjentów należy sztucznie wentylować z użyciem ręcznego resuscytatora wypełnionego otaczającym powietrzem lub tlenem, w zależności od potrzeb.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki do znieczulenia ogólnego, **kod ATC: N01AX63**

Podtlenek azotu w stężeniu 50% we wdychanym powietrzu ma działanie przeciwbólowe, ze zmniejszeniem odczuwania bólu.

Natężenie działania znieczulającego zależy od stanu psychicznego pacjenta.

**W tym stężeniu podtlenek azotu nie wywołuje znieczulenia ogólnego. Powoduje uspokojenie bez utraty przytomności: pacjent jest odprężony, uspokojony, mniej świadomy otoczenia.**

### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Wchłanianie i wydalanie podtlenku azotu przez płuca jest bardzo szybkie z powodu jego niewielkiej rozpuszczalności we krwi i tkankach. Ta właściwość wyjaśnia szybkość występowania efektu zniesienia bólu oraz szybki powrót do stanu wyjściowego po przerwaniu podawania.

Podtlenek azotu jest wydalany przez płuca w niezmienionej postaci.

Niektóre przeciwwskazania do stosowania podtlenku azotu są wyjaśnione przez jego dużą dyfuzję do przestrzeni wypełnionych powietrzem (patrz punkt 4.3).

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wykazano, że długotrwałe narażenie ciągle na podtlenek azotu o stężeniu od 15% do 50% wywołuje neuropatię u nietoperzy owocowych, świni i małp.

Podtlenek azotu działa teratogennie u szczurów wyłącznie po wielokrotnym narażeniu na wysokie stężenia ( $\geq 50\%$ ) podczas ciąży (od 6 do 12 dni) oraz przy długotrwałym podawaniu każdego dnia (narażenie przez 24 godziny dziennie). Jednakże, przewlekłe narażenie na śladowe ilości podtlenku azotu ( $\leq 1\%$ ) wpływa niekorzystnie na płodność samców i samic szczurów (mała, zależna od dawki tendencja do niskiego wzrostu resorpcji i spadku liczby urodzeń żywych). Nie opisano takiego działania u królików i myszy.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Równomolowa mieszanina podtlenku azotu z tlenem jest utleniaczem, który ułatwia, a następnie przyspiesza spalanie.

Stopień niezgodności mieszaniny podtlenku azotu z tlenem z różnymi materiałami zależy od ciśnienia, pod jakim stosowany jest gaz. Niezależnie od tego materiały łatwopalne, w szczególności tłuszcze (oleje, smary) oraz substancje organiczne (tkaniny, drewno, papier, tworzywa sztuczne itp.), wykazują wysokie ryzyko zapłonu w obecności produktu Kalinox, ponieważ w przypadku kontaktu z mieszaniną mogą ulec zapłonowi samoistnie lub w obecności iskry, płomienia lub innego źródła ognia, jak również w wyniku sprężenia adiabatycznego.

### 6.3. Okres ważności

3 lata w temperaturze 0 - 50°C, powyżej temperatury krzepnięcia.

### 6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania i transportu

#### Przechowywanie butli:

**Nie przechowywać w temperaturze poniżej 0°C. Nie zamrażać.** Mieszanina jest niestabilna w temperaturze poniżej -5°C; dalsze schładzanie może spowodować skraplanie części podtlenku azotu, w wyniku czego na początku podawania mieszanina zawiera nadmiar tlenu, który jest wdychany na początkowym etapie inhalacji (mieszanina o osłabionym działaniu znieczulającym) oraz nadmiar podtlenku azotu pod koniec podawania (ryzyko hipoksji).

Butle przechowywać w następujący sposób:

- Pełne butle przed użyciem przechowywać przez co najmniej 48 godzin **W POZYCJI POZIOMEJ** w temperaturze od 10 do 30°C, w strefie buforowej w aptece i (lub) w miejscu podawania.
- **W pozostałych sytuacjach butle powinny być zamocowane W POZYCJI PIONOWEJ ZAWOREM DO GÓRY** (pełne butle w magazynie, używanie pełnych butli, składowanie pustych butli).

#### Przechowywanie pełnych butli w magazynie butli z gazem:

Pełne butle muszą być przechowywane **W POZYCJI PIONOWEJ ZAWOREM DO GÓRY**, w czystym, dobrze wentylowanym lub wietrzonym pomieszczeniu, w którym nie przechowuje się materiałów



łatwopalnych, i które zabezpieczone jest przed działaniem warunków atmosferycznych. Pomieszczenie musi być przeznaczone do przechowywania gazów medycznych i być zamknięte na klucz.

Puste i pełne butle należy przechowywać oddzielnie.

Pełne butle należy chronić przed wstrząsami i upadkiem oraz przechowywać z dala od źródeł ognia lub wysokiej temperatury czy substancji łatwopalnych. **Butle muszą być chronione przed wpływem niekorzystnych warunków atmosferycznych, szczególnie zimna.**

Butle muszą mieć nienaruszone plomby w momencie dostawy przez producenta.

#### **Przechowywanie pełnych butli 48 godzin przed użyciem:**

Pełne butle przed użyciem przechowywać **przez co najmniej 48 godzin W POZYCJI POZIOMEJ w temperaturze od 10 do 30°C**, w strefie buforowej w aptece i (lub) w miejscu podawania.

Butle muszą być zainstalowane w miejscu, gdzie są chronione przed wstrząsami, źródłami ciepła lub zapłonu i materiałami łatwopalnymi.

Butle muszą być mocno przytwierdzone, a ich zawory zamknięte.

#### **Transport butli:**

**W pierwszym etapie, gdy butla jest zabierana poza strefę buforową, personel i pracownicy służby zdrowia, odpowiednio przeszkoleni w zakresie stosowania gazów medycznych, muszą podjąć właściwe działania w celu zabezpieczenia przed uszkodzeniem butli i zachowania jakości produktu leczniczego podczas jego transportu.**

W placówkach służby zdrowia butle przed transportem należy **prawidłowo zamocować W POZYCJI PIONOWEJ ZAWOREM DO GÓRY**, z wykorzystaniem odpowiednich środków transportu (wózek z łańcuchami, obręczami lub barierkami), by zapobiec wstrząsom lub upadkom.

Podczas transportu medycznego z wykorzystaniem pojazdów medycznych (ambulanse, pojazdy ratunkowe...) lub innych pojazdów do transportu gazu, butle muszą być **prawidłowo zamocowane W POZYCJI PIONOWEJ ZAWOREM DO GÓRY**.

**Pracownicy służb ratowniczych muszą zostać poinstruowani na temat konieczności chronienia butli przed zimnem wewnątrz pojazdu oraz na zewnątrz podczas użytkowania.**

**W innych pojazdach, które nie są przeznaczone do transportu medycznego lub nie są specjalnie przeznaczone do transportu gazów (pojazdy lekkie), można przewozić maksymalnie 3 butle o pojemności mniejszej lub równej 5L przez maksymalny czas odpowiadający jednemu dniu robocznemu, w POZYCJI POZIOMEJ i zabezpieczyć je przed przemieszczaniem.**

**Aby uniknąć rozdzielenia gazów zabrania się transportu, który naraziłby mieszaninę na działanie temperatur niższych lub równych 0°C.**

Szczególne uwagi należy zwrócić na mocowanie regulatora ciśnienia, aby uniknąć jego przypadkowego uszkodzenia.

#### **Składowanie pustych butli:**

Puste butle należy prawidłowo zamocować **W POZYCJI PIONOWEJ ZAWOREM DO GÓRY**. Zawory muszą być zamknięte.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Butle o pojemności 2 l, 5 l, 11l, 15l oraz 20 l.

Jedna 2-litrowa butla napełniona pod ciśnieniem 170 bar dostarcza 0,59 m<sup>3</sup> gazu pod ciśnieniem 1 bar w temperaturze 15°C, co odpowiada 943 g.

Jedna 5-litrowa butla napełniona pod ciśnieniem 170 bar dostarcza 1,47 m<sup>3</sup> gazu pod ciśnieniem 1 bar w temperaturze 15°C, co odpowiada 2358 g.

Jedna 11-litrowa butla napełniona pod ciśnieniem 170 bar dostarcza 3,23 m<sup>3</sup> gazu pod ciśnieniem 1 bar w temperaturze 15°C, co odpowiada 5187 g.

Jedna 15-litrowa butla napełniona pod ciśnieniem 170 bar dostarcza 4,4 m<sup>3</sup> gazu pod ciśnieniem 1 bar w temperaturze 15°C, co odpowiada 7073 g.

Jedna 20-litrowa butla napełniona pod ciśnieniem 170 bar dostarcza 5,9 m<sup>3</sup> gazu pod ciśnieniem 1 bar w temperaturze 15°C, co odpowiada 9431 g.

Aluminiowa lub stalowa butla gazowa z zaworem zamykającym ze zintegrowanym regulatorem ciśnienia.

Korpus butli biały z niebieskimi pasami, z białym uchwytem.

#### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Butle zawierające równomolową mieszaninę podtlenku azotu z tlenem są przeznaczone wyłącznie do użytku medycznego.

**Wartość FiO<sub>2</sub> nie może być niższa niż 21%.**

Pomieszczenia, w których często stosuje się produkt Kalinox, muszą być wyposażone w odpowiedni system odprowadzania wydychanych gazów lub system wentylacyjny (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

U kobiet zawodowo narażonych na długotrwałe wdychanie podtlenku azotu w czasie ciąży, zwłaszcza w przypadku braku systemu usuwania gazu z pomieszczeń, opisywano wzrost liczby spontanicznych poronień i występowania wad wrodzonych. Jednak ustalenia te są wątpliwe ze względu na wpływy czynników ubocznych zmieniających losowość próbek statystycznych w metodologii badań, warunki ekspozycji oraz brak zaobserwowanego ryzyka w kolejnych badaniach (patrz także punkt 4.4 odnośnie narażenia zawodowego).

#### **Abby zapobiec wypadkom należy przestrzegać następujących zasad:**

- Personel używający butli musi być przeszkolony w stosowaniu gazów.
- **Nie należy używać żadnych butli, które mogły być wystawione na działanie ujemnych temperatur.**
- Dla butli wyposażonych w zawór:
  - Upewnić się, że zawór bezpieczeństwa jest kompatybilny ze stosowaną mieszaniną gazów, oraz że regulator ciśnienia-przepływomierz jest zaplombowany,
  - Używać specjalnego regulatora ciśnienia-przepływomierza do medycznej równomolowej mieszaniny podtlenku azotu z tlenem, napełnianej pod ciśnieniem 170 bar (dwustopniowy regulator ciśnienia - przepływomierz wyposażony w L- złącze, zgodnie z normą NF E 29-650).
  - Używać regulatora ciśnienia z przepływomierzem umożliwiającym pomiar ciśnień do 1,5 razy wyższych od maksymalnego ciśnienia roboczego w butli.

- Dla butli z wbudowanym regulatorem ciśnienia: ze względów bezpieczeństwa takie butle można stosować z:
  - przewodem zaciskany na specjalnym złączu z niebiesko-białym zabezpieczeniem zamykającym, podłączonym do zaworu dozującego,
  - przepływomierzem wyposażonym w niebiesko-białe zabezpieczenie zamykające.

Specjalne złącze do medycznej mieszaniny podtlenku azotu z tlenem powinno odpowiadać normie NF S 90-116.

Po podłączeniu postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi na etykiecie na głowicy butli.

- Nie używać złączy pośredniczących do połączenia dwóch elementów, które fabrycznie do siebie nie pasują.
- Nie używać butli z zaworem niezabezpieczonym pokrywą ochronną.
- Przy podłączaniu butli należy mieć czyste, niezatłuszczone ręce (bez rękawiczek i bez używania kombinerek).
- Zabezpieczyć butle w odpowiedni sposób (łańcuchy, haki) w celu utrzymania ich **W POZYCJI PIONOWEJ ZAWOREM DO GÓRY** i zabezpieczenia przed przypadkowym upadkiem.
- Nigdy nie należy używać siły w celu zamocowania butli w odpowiedniej pozycji.
- Nie podnosić butli trzymając za zawór.
- Otworzyć zawór tuż przed połączeniem z regulatorem ciśnienia, aby przedmuchać końcówkę i usunąć ewentualne zanieczyszczenia. Złącze między butlą a regulatorem ciśnienia należy utrzymywać w czystości.
- Zawór należy otwierać powoli, tak aby uniknąć wychłodzenia, które może prowadzić do rozdzielania mieszaniny.
- Nie otwierać zaworu siłą, nie otwierać zaworu całkowicie.
- Nie należy wielokrotnie zmieniać ustawień ciśnienia w regulatorze ciśnienia.
- Nigdy nie stać przodem do wylotu gazu z butli – należy zawsze stać po przeciwnej stronie niż regulator ciśnienia, w pewnej odległości za butlą. Nie wystawiać pacjenta bezpośrednio na strumień gazu.

Nie palić

Nie umieszczać w pobliżu ognia

Chronić przed zabrudzeniem smarami

W szczególności:

- a) Nigdy nie wprowadzać gazu do aparatu, który może zawierać materiały łatwopalne, w szczególności substancje tłuste,
- b) Nigdy nie czyścić aparatury zawierającej ten gaz, a także złączy, mocowań, zamknięć czy zaworów z użyciem materiałów łatwopalnych, w szczególności substancji tłustych.

- Nie smarować twarzy pacjenta tłustymi substancjami (wazelina, maści itp.).

- Nie używać aerozoli (lakier do włosów, dezodorant), rozpuszczalników organicznych (alkohol, benzyna), na materiał lub w pobliżu.
- Po użyciu zamknąć zawór na butli, umożliwić spadek ciśnienia w regulatorze poprzez pozostawienie otwartego przepływomierza, a następnie zamknąć przepływomierz i odkręcić regulator ciśnienia.

Nigdy nie próbować naprawić uszkodzonego zaworu

Nie dokręcać regulatora ciśnienia-przepływomierza kombinerkami, gdyż może to spowodować uszkodzenie plomby

- Nie przenosić gazu pod ciśnieniem z jednej butli do drugiej.
- W przypadku wycieku, zamknąć nieszczelny zawór. Dobrze przewietrzyć i ewakuować pomieszczenie. Nigdy nie używać nieszczelnej butli.
- W przypadku wystąpienia oszronienia butli nie używać jej i zwrócić ją do apteki. Jeżeli oszronienie występuje w regulatorze ciśnienia należy sprawdzić przepływ gazu (za pomocą balonika), ponieważ regulator ciśnienia może być zablokowany.
- Należy przewietrzyć pomieszczenie, w którym używano gazu (pokój, samochód itd.) po długotrwałym stosowaniu i upewnić się, że gaz może zostać usunięty w razie wypadku lub przypadkowego wycieku. W razie pożaru ryzyko zatrucia wzrasta z powodu wytwarzania spalin zawierających związki azotowe.
- Przechowywać puste butle w pozycji PIONOWEJ ZAWOREM DO GÓRY, z zamkniętym zaworem (aby zapobiec korozji spowodowanej wilgocią).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**AIR LIQUIDE SANTÉ INTERNATIONAL**

75, quai d'Orsay

75007 Paris

Francja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**18546**

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 sierpnia 2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 sierpnia 2016 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05.06.2023