

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entonox 50%/50% gaz medicinal comprimat

### 2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Protoxid de azot (N<sub>2</sub>O, gaz ilariant medicinal) 50% v/v  
și  
Oxigen (O<sub>2</sub>, oxigen medicinal) 50% v/v  
la presiune de 170 bar (15°C)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Gaz medicinal comprimat  
Gaz incolor, inodor

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Entonox este indicat pentru tratamentul afecțiunilor dureroase de scurtă durată, de intensitate medie până la moderată, atunci când se doresc debutul și dispariția rapidă a efectului analgezic. Poate fi utilizat la pacienți de orice vârstă cu excepția copiilor sub o lună.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Entonox trebuie administrat doar de personal medical competent cu acces la echipament de resuscitare adecvat.

Trebuie luate măsuri speciale de precauție când se lucrează cu protoxid de azot. Protoxidul de azot trebuie administrat conform reglementărilor locale.

#### Doze

Administrarea Entonox trebuie să înceapă cu puțin timp înainte de momentul în care efectul analgezic este necesar. Efectul analgezic se observă după 4-5 respirații și este maxim după 2-3 minute.

Administrarea Entonox trebuie continuată pe durata procedurii dureroase sau cât este dorit efectul analgezic. După întreruperea administrării/inhalării, efectele dispar rapid, în decurs de câteva minute.

#### *Copii și adolescenți*

Nu există diferențe în recomandările de dozare pentru copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

Entonox se administrează la pacienții care respiră spontan prin inhalare prin intermediul unei măști.

Administrarea Entonox este controlată de respirația pacientului. Prin fixarea corespunzătoare a măștii în jurul gurii și nasului și prin respirarea prin intermediul măștii, se deschide o așa numită „valvă la cerere” și Entonox iese din echipament și este administrat pacientului pe cale respiratorie. Absorbția se face la nivel pulmonar.

În stomatologie este recomandată utilizarea unei măști duble; alternativ se utilizează o mască nazală sau nazo-bucală cu evacuare/ventilație corespunzătoare.

Administrarea prin tuburi endotraheale nu este recomandată. Dacă Entonox urmează să fie administrat la pacienți care respiră prin intermediul unui sondă endotraheală, administrarea trebuie efectuată de personal medical cu pregătire în administrarea anesteziei.

În funcție de reacția individuală de diminuare a durerii, pot fi necesare analgezice suplimentare.

Entonox trebuie administrat numai de către personal având cunoștințe despre utilizarea acestuia. Administrarea Entonox trebuie efectuată numai sub supraveghere și sub îndrumare din partea unui personal cu experiență în utilizarea echipamentului și cu efectele acestuia. Entonox trebuie administrat numai când există posibilitatea suplimentării cu oxigen și este disponibil echipament de resuscitare în caz de necesitate.

Ideal este ca pacientul să țină masca prin care este administrat Entonox. Pacientul trebuie instruit să țină masca lipită de față și să respire normal. Aceasta este o măsură suplimentară de micșorare a riscului de supradoxare. Dacă, din orice motiv, pacientul inhalează mai mult Entonox decât este necesar, și este afectată starea de conștiență, pacientul va scăpa masca și administrarea se va întrerupe. Prin respirarea aerului ambiental efectul Entonox dispare rapid și pacientul își va recăpăta conștiența.

Entonox trebuie utilizat de preferință la pacienți capabili să înțeleagă și să urmeze instrucțiunile privind modul cum trebuie utilizate echipamentul și masca.

Cu toate acestea, datorită riscului crescut ca pacientul să fie sedat puternic sau să devină inconștient, această formă de administrare trebuie să aibă loc numai în condiții controlate.

Debitul constant de gaz trebuie utilizat numai în prezența personalului competent, având disponibil echipament pentru a controla efectele unei sedări accentuate/unui nivel scăzut de conștiență. Trebuie avut în vedere riscul potențial de posibilă inhibare a reflexelor protectoare respiratorii, iar personalul trebuie să fie pregătit pentru asigurarea permeabilității căilor respiratorii și ventilației asistate de fiecare dată când se utilizează debit constant.

Când administrarea s-a terminat, pacientului trebuie să i se permită revenirea în condiții liniștite și controlate pentru aproximativ 5 minute sau până când gradul de vigilență/conștiență al pacientului este satisfăcător.

La pacienții fără factori de risc Entonox poate fi administrat timp de până la 6 ore fără monitorizare hematologică (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

La copiii care nu sunt capabili să înțeleagă și să respecte instrucțiunile, Entonox trebuie administrat sub supravegherea personalului medical competent care îi poate ajuta să țină masca în poziție și să monitorizeze activ administrarea. În astfel de cazuri Entonox poate fi administrat cu un debit constant de gaz.

### **4.3 Contraindicații**

Când este inhalat Entonox, bulele de gaz (embolii gazoși) și cavitățile umplute cu gaz se pot dilata datorită capacității accentuate a protoxidului de azot de a difuza.

Prin urmare, Entonox este contraindicat în următoarele situații:

- La pacienți cu semne sau simptome de pneumotorax, pneumopericard, emfizem pulmonar sever, embolie gazoasă sau traumatisme craniene.
- După scufundarea la mari adâncimi cu risc de apariție a bolii de decompresie (embolie cu azot).

- După un by-pass cardiopulmonar cu circulație extracorporală sau by-pass coronarian fără circulație extracorporală.
- La pacienții care au fost supuși recent unei intervenții în cadrul căreia s-a injectat intraocular gaz (de exemplu SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) până când gazul respectiv a fost absorbit complet, deoarece gazul își poate mări presiunea/volumul și, în consecință, să rezulte cecitate .
- La pacienții cu dilatație severă a tractului gastro-intestinal.

De asemenea, Entonox este contraindicat:

- La pacienți cu insuficiență cardiacă sau disfuncții cardiace (de exemplu după intervenții chirurgicale pe cord) pentru a evita riscul deteriorării suplimentare a funcției cardiace.
- La pacienți care prezintă semne persistente de confuzie, funcții cognitive alterate sau alte semne care pot fi legate de creșterea presiunii intracraniene, deoarece protoxidul de azot poate crește presiunea intracraniană.
- La pacienți cu un nivel scăzut de conștiență sau capacitate afectată de a coopera sau respecta instrucțiunile, datorită riscului de afectare a reflexelor fiziologice protectoare ca urmare a sedării determinate de protoxidul de azot.
- La pacienții care prezintă deficit de vitamina B<sub>12</sub> sau acid folic sau tulburări genetice ale acestui sistem.
- La pacienții cu leziuni faciale în care utilizarea măștii faciale poate fi dificilă sau poate prezenta riscuri.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Când este utilizat un debit constant de amestec gazos, trebuie luat în considerare riscul de sedare accentuată, pierdere a stării de conștiență și efectele asupra reflexelor de protecție, de exemplu regurgitare și aspirație.

Protoxidul de azot se poate răspândi în spațiile pline cu aer. Astfel, Entonox poate induce o creștere a presiunii în urechea medie, precum și a presiunii din celelalte zone umplute cu gaze.

La pacienții tratați cu alte medicamente care acționează la nivelul sistemului nervos central, de exemplu derivații de morfină și/sau benzodiazepine, administrarea concomitentă de Entonox poate determina sedare accentuată și, prin urmare, va avea efecte asupra reflexelor respiratorii, circulatorii și de protecție. Dacă Entonox se va utiliza la astfel de pacienți, acest lucru trebuie să aibă loc sub supravegherea unui personal instruit corespunzător (vezi pct. 4.5).

Entonox trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu sensibilitate/funcție chemoreceptoare compromisă (exemplu: boală pulmonară obstructivă cronică-BPOC) datorită conținutului relativ mare de oxigen (50 vol%). Inhalarea de doze mari de oxigen la astfel de pacienți poate cauza deprimare respiratorie și creșterea pentru PaCO<sub>2</sub>.

După terminarea administrării Entonox, protoxidul de azot difuzează rapid din sânge în alveole. Datorită epurării rapide prin diluție poate să apară o scădere a concentrației de oxigen în alveole, hipoxie de difuzie. Aceasta poate fi prevenită prin suplimentarea de oxigen.

După întreruperea administrării Entonox, pacientul trebuie sfătuit să se recupereze sub supraveghere corespunzătoare până când riscurile potențiale rezultate din utilizarea Entonox au dispărut și pacientul s-a refăcut satisfăcător. Recuperarea pacientului trebuie evaluată de către personalul medical. Efectul asupra sintezei ADN este una din cauzele probabile pentru influența protoxidului de azot asupra formării celulelor sanguine și leziunilor fetale observate în studiile la animale.

#### Expunere ocupațională și poluarea aerului ambiental

După expuneri repetate la protoxid de azot în încăperi ventilate necorespunzător s-a raportat reducerea fertilității la personalul medical și paramedical. În prezent nu este posibilă confirmarea sau excluderea existenței unei legături cauză – efect între aceste cazuri și expunerea la protoxid de azot.

Este important să se mențină o concentrație cât mai scăzută de protoxid de azot în aerul ambiental și mult sub valorile limită stabilite național.

Încăperile în care este utilizat Entonox trebuie ventilate corespunzător și/sau echipate cu aparate de evacuare pentru a menține concentrația de protoxid de azot în aerul ambiental sub valorile limită naționale de igienă; conform EMP (expunerea medie la poluant), valoarea medie pe durata unei zile de lucru și LETS (limita de expunere pe termen scurt) valoarea medie pe o durată de expunere scurtă, întotdeauna trebuie respectate valorile limită stabilite național.

Trebuie avut în vedere potențialul de abuz medicamentos. Administrarea repetată sau expunerea la protoxidul de azot pot duce la dependență. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de abuz de substanțe sau la profesioniștii din domeniul sănătății cu expunere profesională la protoxidul de azot.

Protoxidul de azot provoacă inactivarea vitaminei B<sub>12</sub>, care este un co-factor al metionin-sintetazei. În consecință, se intervine în metabolismul folatului, iar sinteza ADN este afectată după administrarea prelungită de protoxid de azot. Utilizarea prelungită sau frecventă a oxidului de azot poate determina modificări la nivelul măduvei megaloblastice, mieloneuropatie și degenerarea subacută combinată a măduvei spinării. Protoxidul de azot nu trebuie utilizat fără supraveghere clinică atentă și monitorizare hematologică. Consilierea specialistului trebuie solicitată de un hematolog în astfel de cazuri.

Evaluarea hematologică trebuie să includă evaluarea modificării megaloblastice a celulelor roșii și hipersegmentarea neutrofilelor. Toxicitatea neurologică poate să se manifeste fără anemie sau macrocitoză și cu niveluri de vitamina B<sub>12</sub> în intervalul normal. La pacienții cu deficiență subclinică nedagnosticată de vitamina B<sub>12</sub>, toxicitatea neurologică a survenit după expuneri unice la protoxidul de azot în timpul anesteziei.

Protoxidul de azot poate afecta metabolismul vitaminei B<sub>12</sub> și al folaiților; ca urmare, Entonox trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc, adică pacienți cu aport sau absorbție redusă de vitamina B<sub>12</sub> și/sau acid folic sau o tulburare genetică a sistemului enzimatic implicat în metabolizarea acestor vitamine, precum și la pacienții imunodeprimați. Dacă este necesar, trebuie avut în vedere tratamentul de substituție cu vitamina B<sub>12</sub>/acid folic.

Amestecul de gaze trebuie depozitat și utilizat numai în zone/încăperi unde temperatura depășește -5°C. La temperaturi mai scăzute, amestecul de gaze se poate separa și poate avea ca rezultat administrarea unui amestec de gaze hipoxice.

#### *Copii și adolescenți*

Entonox poate fi utilizat la copiii și adolescenții care sunt capabili să urmeze instrucțiunile legate de utilizarea echipamentului. În tratamentul copiilor mai mici care nu sunt capabili să urmeze instrucțiunile, utilizarea debitului constant de gaz poate fi necesară.

Debitul constant de gaz trebuie administrat numai de personal medical instruit în utilizarea gazului, având disponibile echipamente pentru menținerea permeabilității căilor respiratorii și asigurarea ventilației asistate (vezi, deasemenea, pct. 4.2).

Administrarea continuă pe perioade mai lungi de 6 luni trebuie efectuată cu atenție datorită riscului potențial de apariție a simptomelor determinate de efectele inhibitorii asupra sintetizării metioninei. Utilizarea continuă prelungită sau utilizarea repetată trebuie însoțită de monitorizare hematologică pentru reducerea la minim a riscului de apariție de reacții adverse potențiale.

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

### ***În asociere cu alte medicamente***

Protoxidul de azot din compoziția Entonox interacționează în mod aditiv cu anesteziicele inhalatorii și/sau alte substanțe active cu efecte asupra sistemului nervos central (de exemplu opioide, benzodiazepine și alte

psihomimetice). Dacă sunt utilizate concomitent medicamente care acționează la nivelul sistemului nervos central, trebuie avut în vedere riscul sedării pronunțate și a deprimării reflexelor protectoare (vezi pct. 4.4). Entonox amplifică efectul inhibitor a metotrexatului asupra sintezei de metionină și metabolismului acidului folic.

Toxicitatea pulmonară asociată cu substanțe active precum bleomicină, amiodaronă, furadantin și antibiotice similare poate fi accentuată prin inhalarea unor concentrații crescute de oxigen.

#### ***Alte interacțiuni***

Protoxidul de azot din compoziția Entonox cauzează inactivarea vitaminei B<sub>12</sub> (un cofactor al sintezei de metionină), care interferează cu metabolismul acidului folic. Astfel, sinteza ADN este împiedicată după administrarea prelungită de protoxid de azot. Aceste tulburări pot determina modificări de tip megaloblastic la nivelul măduvei osoase și posibil polineuropatie și/sau degenerare subacută combinată a măduvei spinării (vezi pct. 4.8). Prin urmare, Entonox trebuie administrat timp limitat (vezi, deasemenea, pct. 4.4).

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

#### **Sarcina**

Foarte multe date despre femeile însărcinate expuse la o singură administrare de protoxid de azot pe durata primului trimestru de sarcină (peste 1000 de rezultate expuse) indică absența toxicității malformative. Mai mult, nu a existat niciun caz de toxicitate fetală sau neonatală asociată cu expunerea la protoxid de azot pe durata sarcinii. De aceea, oxidul de azot se poate utiliza în timpul sarcinii, dacă se impune, din punct de vedere clinic.

În cazuri rare, oxidul de azot poate induce deprimarea respiratorie la nou-născut. Atunci când protoxidul de azot se folosește aproape de momentul nașterii, nou-născuții trebuie monitorizați pentru deprimare respiratorie și ținuți sub observație pentru eventuale efecte adverse posibile (vezi pct.4.4 și 4.8).

Nu s-a observat niciun risc de reacții adverse la făt la femeile expuse profesional la inhalări cronice de oxid de azot pe durata sarcinii, atunci când există un sistem adecvat de ventilație sau aerisire. (vezi pct. 4.4).

În absența unui sistem adecvat de evacuare sau ventilație, a fost raportată o creștere a avorturilor spontane și a malformațiilor. Aceste constatări sunt discutabile din cauza particularităților metodologice și a condițiilor de expunere și nu s-a observat niciun risc în studiile ulterioare atunci când a fost implementat un sistem adecvat de epurare sau ventilație (vezi pct. 4.4 privind necesitatea unui sistem satisfăcător de epurare sau ventilație).

#### **Alăptarea**

Deși nu sunt disponibile date despre protoxidul de azot din laptele matern, datorită eliminării sale rapide din circulație prin schimbul pulmonar și solubilitatea scăzută în sânge și țesut, ingerarea considerabilă pe cale orală de către bebeluș odată cu alăptarea este puțin probabilă. Întreruperea alăptării la sân după o perioadă scurtă de alăptare nu este necesară. Astfel, protoxidul de azot se poate utiliza și pe durata lactației, dar nu trebuie administrat efectiv în timpul alăptării.

#### **Fertilitatea**

Efectul potențial la doze clinice de Entonox asupra fertilității la pacienți nu este cunoscut. Nu există date disponibile (vezi, deasemenea, pct. 5.3).

Riscul potențial asociat cu expunerea cronică la locul de muncă nu poate fi exclus (vezi pct. 4.4).

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

Protoxidul de azot din compoziția Entonox are efecte asupra funcțiilor cognitive și psihomotorii.

Este eliminat rapid din corp după o scurtă inhalare ca agent unic și efectele psihometrice adevărate sunt rar evidente la 20 de minute după oprirea administrării în timp ce influența sa asupra capacităților cognitive poate persista mai multe ore.

Când este utilizat ca unic agent analgezic/sedativ, nu este recomandată conducerea de vehicule sau folosirea utilajelor complexe timp de cel puțin 30 de minute de la întreruperea administrării de Entonox și până când statusul mental al pacientului nu a revenit la starea inițială conform evaluării personalului medical.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse listate sunt rezultate din literatura de specialitate de domeniul public și din datele de siguranță din experiența de după punerea pe piață.

După utilizarea sau expunerea repetată la Entonox au fost raportate anemie megaloblastică și leucopenie. Efecte neurologice precum polineuropatie și mielopatie au fost raportate numai la expuneri extrem de mari și frecvente. În cazul deficitului suspectat sau confirmat de vitamină B<sub>12</sub> sau acolo unde survin simptome compatibile cu afectarea metionin-sintetazei, trebuie administrată terapia de substituție a vitaminei B, pentru a minimiza riscul de semne/simptome adverse asociate cu inhibarea metionin-sintetazei precum leucopenia, anemia megaloblastică, mielopatia și polineuropatia.

La pacienții care prezintă semne de deficit de vitamina B<sub>12</sub>/ folat trebuie să se recurgă la alte forme de tratament analgezic.

##### Sumar al reacțiilor adverse

<b>Clasificarea sistemelor sau organelor</b>	<b>Foarte frecvente (≥1/10)</b>	<b>Frecvente (≥1/100 la &lt;1/10)</b>	<b>Destul de rare (≥1/1000 la &lt;1/100)</b>	<b>Rare (≥1/10000 la &lt;1/1000)</b>	<b>Foarte rare (&lt;1/10000)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări hematologice și limfatice	-	-	-	-	-	Anemie megaloplastică, leucopenie
Tulburări psihice	-	Euforie	-	-	-	Psihoză, confuzie, anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	-	Amețeli, stare de confuzie	Oboseală gravă	-	Parapareză	Dependență Cefalee Mieloneuropatie, Neuropatie, Degenerescență subacută a măduvei spinării Convulsii generalizate
Tulburări acustice și vestibulare	-	-	Senzație de presiune în urechea medie	-	-	-
Tulburări gastro-intestinale	-	Grețuri, vomă	Meteorism, volum crescut de gaz în intestine	-	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	-	-	-	-	-	Deprimare respiratorie

### *Copii și adolescenți*

Nu se cunosc reacții adverse adiționale la populația infantilă comparativ cu populația adultă.

#### 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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

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

#### **4.9 Supradozaj**

Deoarece este necesară participarea pacientului pentru administrarea amestecului de gaze, riscul de supradozaj este foarte mic.

Dacă în timpul utilizării Entonox pacientul manifestă semne de vigilență scăzută, nu răspunde sau nu răspunde adecvat la comenzi, sau prezintă orice semn de sedare accentuată, administrarea trebuie oprită imediat. Pacientului nu i se va mai administra Entonox până când starea de conștiență nu a fost complet restabilită.

Dacă pacientul devine cianotic în timpul utilizării Entonox, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie administrat oxigen pur; poate fi necesară ventilație asistată.

Au fost observate, de asemenea, fenomene de toxicitate neurologică reversibilă și modificări megaloplastice în măduva osoasă după inhalarea prelungită, în mod excepțional.

Supradozajul cu protoxid de azot sau amestec de gaze hipoxic poate să apară dacă echipamentul a fost expus la frig, sub -5°C. Aceasta poate determina separarea amestecului de gaze și prin urmare eliberarea unei concentrații crescute de protoxid de azot din echipament, cu riscul furnizării unui amestec de gaze hipoxic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grup farmacoterapeutic: Alte analgezice generale, codul ATC: N01AX63.

Protoxidul de azot în concentrații de 50% are efecte analgezice, crește pragul de durere pentru diverși stimuli dureroși. Intensitatea efectului analgezic depinde în principal de starea psihologică a pacientului. La această concentrație (50%), protoxidul de azot are efecte anestezice limitate. La această concentrație, protoxidul de azot produce un efect sedativ și de calmare, dar pacientul rămâne conștient, ușor excitabil, dar cu o anumită detașare față de mediul înconjurător.

Concentrația de 50% de oxigen (de două ori mai mare decât concentrația din aerul ambiental) garantează o oxigenare bună și o saturație optimă cu oxigen a hemoglobinei.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Atât absorbția cât și eliminarea protoxidului de azot se fac exclusiv la nivel pulmonar. Datorită solubilității scăzute a protoxidului de azot în sânge și alte țesuturi, atât saturarea sângelui, cât și a organului țintă (SNC) sunt atinse rapid. Aceste proprietăți fizico-chimice explică debutul rapid al efectului analgezic și faptul că efectele protoxidului de azot dispar rapid după întreruperea administrării. Gazul este eliminat exclusiv prin respirație; protoxidul de azot nu este metabolizat în corpul uman.

Difuzarea rapidă a protoxidului de azot atât din gaz și cât și din sânge explică unele contraindicații și precauții speciale care trebuie avute în vedere când se utilizează protoxid de azot/Entonox.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Protoxid de azot

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

S-a demonstrat că expunerea continuă prelungită de la 15 până la 50% protoxid de azot determină neuropatie la liliacul de fructe, porc și maimuță.

Efectele teratogene ale protoxidului de azot au fost observate la șobolan după expunere cronică la concentrații mai mari de 500 ppm.

Sobolanii gestați expuși la 50 până la 75% protoxid de azot, pentru 24 de ore, în fiecare din zilele 6 până la 12 ale gestației au prezentat o incidență crescută a avorturilor și malformații ale coastelor și vertebrelor.

Studiile efectuate pe rozătoare au indicat efecte adverse produse asupra organelor de reproducere. Expunerea cronică în vederea depistării concentrațiilor de protoxid de azot ( $\leq 1\%$ ) a afectat în mod advers fertilitatea la șobolanii masculi și femele (o tendință scăzută conexă dozei administrate până la o creștere ușoară a resorbției și scăderea nașterilor de pui în viață).

Nu au fost descrise efecte înregistrate la iepure și șoarece.

Efectele adverse descrise mai sus s-au observat la doze ridicate continue, care nu sunt reprezentative pentru utilizarea clinică de scurtă durată a protoxidului de azot la om.

#### Oxigen

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri suficient de mari peste 50% oxigen.

## 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

*Precauții pentru păstrare legate de medicament*

A nu se păstra la temperaturi sub  $-5^{\circ}\text{C}$ .

Dacă există suspiciunea că Entonox a fost păstrat la temperaturi prea scăzute, buteliile trebuie depozitate în poziție orizontală la temperaturi peste  $+10^{\circ}\text{C}$  timp de cel puțin 48 de ore înainte de utilizare.

*Precauții pentru păstrare cu privire la butelii de gaz și gaze sub presiune*

Contactul cu materiale inflamabile poate determina incendiu.

Vaporii pot determina somnolență și amețeală.

Mențineți departe de materialele combustibile.



A se utiliza numai în spații ventilate corespunzător.  
 Fumatul este interzis. A nu se expune la temperaturi excesive.  
 Dacă există risc de incendiu – mutați buteliile într-un loc sigur.  
 A se menține butelia curată, uscată și fără urme de uleiuri și grăsimi.  
 A se păstra butelia într-un depozit încuiat, rezervat depozitării gazelor medicinale.  
 A se asigura că butelia nu este supusă șocurilor mecanice și nu este trântită.  
 A se păstra și transporta buteliile cu valvele închise.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Calota buteliei de gaz este marcată cu alb și albastru (oxigen/protoxid de azot). Corpul buteliei de gaz este alb (gaz medicinal).

### **Butelie de gaz din aluminiu, presiune de umplere 170 bar:**

Butelie de gaz din aluminiu cu o capacitate de 2 litri cu valvă de închidere cu regulator de presiune integrat, debitmetru și presiune de umplere de 170 bar.

Butelie de gaz din aluminiu cu o capacitate de 2 litri cu valvă de închidere cu regulator de presiune integrat și presiune de umplere de 170 bar.

Butelie de gaz din aluminiu cu o capacitate de 5 litri cu valvă de închidere cu regulator de presiune integrat, debitmetru și presiune de umplere de 170 bar.

Butelie de gaz din aluminiu cu o capacitate de 5 litri cu valvă de închidere cu regulator de presiune integrat și presiune de umplere de 170 bar.

Butelie de gaz din aluminiu cu o capacitate de 10 litri cu valvă de închidere cu regulator de presiune integrat, debitmetru și presiune de umplere de 170 bar.

Butelie de gaz din aluminiu cu o capacitate de 10 litri cu valvă de închidere cu regulator de presiune integrat și presiune de umplere de 170 bar.

Buteliile umplute la 170 bar furnizează aproximativ X litri de gaz la presiune atmosferică și 15°C conform tabelului de mai jos:

Capacitatea buteliei în litri	2 (170 bar)	5 (170 bar)	10 (170 bar)
Litri de gaz	560	1400	2800

Este posibil ca nu toate marimile de ambalaj sa fie comercializate.

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

### *Generalități*

Gazele medicinale trebuie utilizate numai în scopuri medicale.

Diferitele tipuri de gaz trebuie separate unele de altele. Buteliile pline și cele goale trebuie depozitate separat. Nu folosiți niciodată ulei sau grăsimi, chiar dacă valva buteliei este înțepenită sau este dificil de conectat regulatorul. Manipulați valvele și echipamentul complementar cu mâinile curate, fără grăsimi (de exemplu cremă de mâini etc.). Închideți echipamentul în caz de incendiu sau dacă nu este utilizat. Dacă există riscul unui incendiu, mutați echipamentul într-un loc sigur.

Folosiți numai echipament standard, destinat amestecului de gaz 50% N<sub>2</sub>O și 50% O<sub>2</sub>.

Verificați dacă butelia este sigilată înainte de a o pune în funcțiune.

### *Precauții înainte de utilizare*

Îndepărtați sigiliul de pe valvă și capacul protector înainte de utilizare.

Verificați dacă conectorul rapid și regulatorul sunt curate și dacă conexiunile sunt în stare bună.

Deschideți valva încet – cel puțin o jumătate de rotație.

În cazul unei scurgeri, închideți valva buteliei. Dacă butelia continuă să aibă scurgeri, goliți butelia afară. Marcați butelia defectă, păstrați-o într-o zonă destinată reclamațiilor și returnați-o furnizorului. Buteliile cu valvă de închidere LIV au un regulator de presiune integrat în valvă. Prin urmare, un regulator de presiune separat nu este necesar. Valva LIV are un conector rapid pentru conectarea măștilor “la cerere” dar are, de asemenea, o valvă separată pentru debit constant de gaz, unde debitul poate fi reglat între 0 și 15 litri/minut.

#### *Utilizarea buteliei de gaz*

Buteliile de gaz mai mari trebuie transportate cu ajutorul unui cărucior corespunzător tipului de butelie. Trebuie acordată atenție pentru ca dispozitivele conectate să nu fie decuplate accidental. Fumatul și flăcările deschise sunt strict interzise în încăperile unde are loc tratamentul cu Entonox. Când butelia este în uz ea trebuie fixată de un suport corespunzător.

Trebuie avută în vedere înlocuirea buteliei de gaz când presiunea din recipient a scăzut până la o presiune la care indicatorul de pe valvă este în zona galbenă.

Când mai rămâne o cantitate mică de gaz în butelie, valva buteliei trebuie închisă. Este important să lăsați o mică de presiune în butelie pentru a evita pătrunderea impurităților.

După utilizare, valva buteliei trebuie ferm închisă. Depresurizați regulatorul sau conexiunea.

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

Linde Sverige AB  
Rättarvägen 3, 16968 Solna  
Suedia

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

5707/2013/01-02-03-04-05-06

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

Reînnoirea autorizației – Iulie 2013

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2021