

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Dušikov(I) oksid Messer, medicinski plin, ukapljeni

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dušikov(I) oksid (N<sub>2</sub>O), najmanje 98,0% V/V

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Medicinski plin, ukapljeni

Dušikov(I) oksid je plin bez boje i mirisa, blago slatkastog okusa.

Pri tlaku od 50 bara i temperaturi od 20°C nalazi se u tekućem agregatnom stanju.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Dušikov(I) oksid se upotrebljava:

- kod inhalacijske anestezije, gdje se dušikov(I) oksid obično primjenjuje u kombinaciji s hlapivim anestetima (npr. izofluranom, sevofluranom)
- za ublažavanje jake boli, obično u hitnim stanjima, kao i u porodništvu, inhalacijom s 50 % kisika
- kod kratkotrajnih zahvata kod kojih je bol neizbježna, kao što su previjanje rana ili opekline, obrada rubova rana te šivanje. Koristi se u pravilu s 50 % kisika.
- u stomatološkim zahvatima, kako bi se omogućila kratkotrajna analgezija npr. za ekstrakciju zuba ili za neke druge kratkotrajne postupke, a primjenjuje se s 50 % kisika.
- ponekad se koristi kao plin za insufliranje u trbušnu šupljinu kod laparoskopije
- u kriokirurgiji kao sredstvo za hlađenje

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Dušikov(I) oksid je slab anestetik te se koristi uglavnom za održavanje anestezije, a tek ponekad i za uvod u anesteziju.

Za održavanje anestezije se uglavnom upotrebljava u koncentracijama 50 do 70% u kisiku, a za veće operacije se uglavnom koristi kao prijenosnik za druge, inhalacijske anestetike.

U subanestetičkim koncentracijama dušikov(I) oksid se koristi za analgeziju u različitim stanjima. Pokazalo se kako se inhalacijom 20%-tne mješavine dušičnog oksidula s kisikom postiže analgetsko djelovanje ekvivalentno 15 mg morfin sulfata.

#### Doziranje

Kada je klinički indicirano provođenje opće anestezije dušičnim oksidulom, treba obratiti pažnju na sljedeće činjenice:

- Kod prosječne odrasle osobe, dušikov(I) oksid se primjenjuje inhalacijom uz pomoć odgovarajućeg uređaja za anesteziju, u koncentracijama do maksimalno 80 % uz kisik kao preostali dio.
- Starenjem dolazi do kontinuiranog pada pokazatelja srčane i respiratorne funkcije, koji se očituju u smanjenju minutnog volumena srca te u smanjenju plućne ventilacije i perfuzije. Uz to, dolazi do povećanja mrtvog prostora u plućima što sve povećava minutnu ventilaciju. Protok krvi u mozgu je smanjen do 30%. Kao rezultat svih tih promjena javlja se povećana osjetljivost na anesteziju. Prema tome, korist primjene dušičnog oksidula je izraženija u starijih osoba kod kojih se smanjuju depresivni učinci ostalih dodanih anestetika.
- Ne postoje bitne razlike u kliničkim indikacijama primjene kod odraslih i kod djece.
- Dušikov(I) oksid se posebno preporučuje u anesteziji novorođenčadi.
- U porodništvu koncentracija dušičnog oksidula treba biti manja od 70 % kako bi se osigurala dovoljna opskrba kisikom. Dušikov(I) oksid u porodništvu ima vrlo značajnu ulogu, budući da parenteralni pripravci pokazuju depresivne učinke na disanje djeteta dok hlapivi pripravci smanjuju kontrakcije uterusa.
- Kao općenito pravilo se smatra da što je bolest jače izražena, to je bolesnik osjetljiviji na druge anestetike i u takvim slučajevima se treba više oslanjati na dušikov(I) oksid.

Dušikov(I) oksid se ne smije koristiti u ukupnom trajanju dužem od 24 sata, odnosno češće od svaka 4 dana, bez strogog kliničkog nadzora i praćenja krvne slike (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Sam dušikov(I) oksid obično nije dostatan za postizavanje odgovarajućeg stupnja anestezije te ga je stoga potrebno kombinirati s odgovarajućim dozama drugih anestetika u slučaju opće anestezije. S većinom drugih anestetika dušikov(I) oksid pokazuje aditivne učinke (vidjeti dio 4.5).

#### Način primjene

Dušikov(I) oksid se primjenjuje putem maske za lice ili trahealnog tubusa uz pomoć uređaja za anesteziju, isključivo prema uputama anesteziologa. Dušikov(I) oksid smije primjenjivati samo odgovarajuće obučeno medicinsko osoblje.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar.

Dušikov(I) oksid se ne smije koristiti u stanjima u kojima dolazi do stvaranja zarobljenog plina u tijelu, u kojima njegovo širenje može biti opasno, kao što su:

- povrede glave s poremećajem svijesti
- umjetni, traumatski ili spontani pneumotoraks
- zračna embolija
- dekompresijska bolest
- neposredno nakon ronjenja
- neposredno nakon encefalografije u kojoj je korišten zrak kao kontrast
- teški bulozni emfizem pluća
- operacija zatvaranja bubnjića (miringoplastika)
- izražena distenzija abdomena
- otrovanja
- maksilofacijalne ozljede
- bolesnici kojima je nedavno intraokularno apliciran plin (npr. SF<sub>6</sub>).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ponovljena primjena ili izloženost dušičnom oksidulu može dovesti do ovisnosti. Potreban je oprez kod liječenja bolesnika s poznatom anamnezom zlouporabe sredstava ovisnosti i kod zdravstvenih radnika s profesionalnom izloženosti dušičnom oksidulu.

Dušikov(I) oksid uzrokuje inaktivaciju vitamina B12, koji je kofaktor metionin sintaze. To posljedično utječe na metabolizam folata, stoga produljena primjena dušičnog oksidula ometa sintezu DNK. Produžena ili učestala primjena dušičnog oksidula može dovesti do megaloblastičnih promjena koštane srži, mijeloneuropatije i subakutne kombinirane degeneracije leđne moždine. Dušikov(I) oksid ne smije se primjenjivati bez pomnog kliničkog nadzora i hematološkog praćenja. U takvim slučajevima potrebno je zatražiti savjet hematologa. Hematološka procjena treba obuhvaćati provjeru je li došlo do megaloblastičnih promjena u eritrocitima i hipersegmentacije neutrofila. Neurološka toksičnost može se pojaviti bez anemije ili makrocitose, uz razine vitamina B12 unutar normalnog raspona. U bolesnika s nedijagnosticiranim subkliničkim manjkom vitamina B12 neurološka toksičnost razvila se nakon jednokratne izloženosti dušičnom oksidulu tijekom anestezije.

Procjenu razine vitamina B12 prije anestezije dušičnim oksidulom treba provesti kod osoba kod kojih postoje faktori rizika za razvoj nedostatka vitamina B12. Faktori rizika uključuju stariju životnu dob, slabu ili vegetarijansku prehranu, te anemiju u anamnezi.

Dušikov(I) oksid se nikad ne smije primjenjivati s manje od 21% kisika, no kod opće anestezije sadržaj kisika ne smije prelaziti 30 % (osim kada se primjenjuje u kombinaciji s hlapivim anestetikima), posebice na većim nadmorskim visinama i kod poremećaja koji utječu na zasićenost kisikom.

Zabilježena je smanjena plodnost zdravstvenog osoblja višekratno izloženog visokim razinama dušičnog oksidula, odnosno višim od dopuštene profesionalne izloženosti u neadekvatno prozračivanim prostorijama. Ne postoji dokumentacija koja bi potvrdila ili isključila povezanost ove smanjene plodnosti s izloženosti dušičnom oksidulu.

Kako bi se razina otpadnog dušičnog oksidula u operacijskim dvoranama i pratećim prostorijama smanjila ispod 100 ppm-a treba biti izvedena adekvatna ventilacija za njegovo uklanjanje.

Istodobna primjena dušičnog oksidula s drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, poput derivata morfina i/ili benzodiazepina, može dovesti do pojačane sedacije, s mogućim posljedičnim učincima na disanje, cirkulaciju i obrambene reflekse. Primjena dušičnog oksidula u takvih bolesnika zahtjeva nadzor posebno kvalificiranog osoblja (vidjeti dio 4.5).

Po završetku anestezije dušičnim oksidulom/kisikom, nakon skidanja maske dušikov(I) oksid neko vrijeme još izlazi iz pluća pri čemu dolazi do razrjeđenja kisika u udahnutom zraku. To uzrokuje difuzijsku hipoksiju pa je zato bolesniku potrebno kroz nekoliko minuta, dok ne prestane strujanje dušičnog oksidula, davati 100% kisik kako bi se izbjegla hipoksija.

Dušikov(I) oksid nije zapaljiv, ali jako potiče gorenje, te ga se ne smije upotrebljavati u prisustvu iskrenja ili izvora zapaljenja.

Pušenje je zabranjeno na mjestima gdje se koristi dušikov(I) oksid.

Strogo je zabranjena upotreba ulja ili masti za podmazivanje bilo kojeg dijela spremnika dušičnog oksidula kao i opreme koja se koristi za njegovu primjenu bolesniku.

Ukoliko je potrebno ovlaživanje kože prije primjene maske za lice, ne smiju se upotrebljavati kreme na bazi ulja.

Potrebno je obavezno provjeriti da su ruke čiste, te da na njima nema tragova ulja ni masti.

Ukoliko se za prevenciju mikrobiološke kontaminacije koristi alkoholni gel, prije početka rukovanja spremnicima dušičnog oksidula, odnosno opremom za njegovu primjenu, treba biti siguran da je sav alkohol ispario.

Dušikov(I) oksid se čuva u čeličnim bocama pod tlakom kao ukapljeni plin. Brzo otvaranje ventila može prouzročiti istjecanje tekućeg dušičnog oksidula. U kontaktu s kožom tekući dušikov(I) oksid može prouzročiti hladne opekotine odnosno smrztotine. Boce se smiju koristiti samo u uspravnom položaju, s ventilom na vrhu. U protivnom je moguće istjecanje tekućine kroz ventil.

#### **4.5. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Dušikov(I) oksid inaktivira vitamin B12 i pojačava učinak metotreksata na metabolizam folata.

Kada se dušikov(I) oksid kombinira s ostalim inhalacijskim anestheticima vidljivi su različiti hemodinamski učinci:

- s halotanom, smanjuje se srčani minutni volumen, stimulira se simpatički živčani sustav - može doći do porasta sistemske vaskularne rezistencije i porasta arterijskog tlaka.
- s enfluranom i sevofluranom ne izaziva značajnije hemodinamske promjene, eventualno može doći do blagog pada arterijskog tlaka i srčanoga minutnog volumena.
- s izofluranom može doći do porasta arterijskog tlaka, uglavnom zbog povećane vaskularne rezistencije.

Istodobnom primjenom dušičnog oksidula s lijekovima koji ispoljavaju depresivne učinke na središnji živčani sustav, u koje se ubrajaju drugi anestetici, opijati, benzodiazepini kao i ostali psihotropni lijekovi, pojačavaju se ovi depresivni učinci.

Dušikov(I) oksid umjereno povećava tlak u plućnoj arteriji u koronarnih bolesnika kod istodobne primjene s morfinom, diazepamom ili halotanom.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Kod kronične ekspozicije dušikov(I) oksid dovodi do nedostatka vitamina B12 i folne kiseline čiji nedostatak tijekom rane trudnoće može biti povezan s povećanim rizikom teratogenog djelovanja, posebice u smislu oštećenja neuralne cijevi (spina bifida, i sl.).

Provedena istraživanja na životinjama su pokazala manja teratogena oštećenja koštanog sustava kod štakora, kada su ženke tijekom organogeneze ploda bile izložene visokim koncentracijama dušičnog oksidula.

Međutim, nije zabilježena povećana učestalost fetalnih malformacija u različitim epidemiološkim studijama niti se bilježe spontani slučajevi u ljudi. Iako postoje radovi koji ukazuju na mogućnost povećanja broja kongenitalnih anomalija i spontanih pobačaja kod trudnica profesionalno kronično izloženih dušičnom oksidulu, trenutno nema podataka koji bi ukazivali da kratkotrajno izlaganje dušičnom oksidulu pokazuje toksične učinke na ljudski plod. Sukladno tome, nema kontraindikacije za primjenu dušičnog oksidula u prvih 16 tjedana trudnoće.

## Dojenje

Nema podataka o štetnim učincima dušičnog oksidula u dojenčadi majki anestetiziranih dušičnim oksidulom.

## Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju dušičnog oksidula na plodnost muškaraca i žena.

Zabilježena je smanjena plodnost zdravstvenog osoblja višekratno izloženog visokim razinama dušičnog oksidula. Međutim, ne postoje dokazi koji bi potvrdili njenu direktnu povezanost s izloženošću dušičnom oksidulu (vidjeti dio 4.4).

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Dušikov(I) oksid se izlučuje brzo iz organizma, međutim ne preporučuje se upravljanje vozilima, rad na strojevima niti druge aktivnosti koje zahtijevaju urednu psihomotornu aktivnost, najmanje tijekom 12 sati od završetka anestezije dušičnim oksidulom.

## **4.8. Nuspojave**

Tablični popis nuspojava

Tablica ispod prikazuje nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava koje su zabilježene kod kratkotrajne izloženosti u terapijske svrhe.

Kategorije učestalosti određene su prema sljedećem pravilu:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, sedacija, omaglica, trnci po čitavom tijelu
	Nepoznato	Neurotoksičnost, povećanje intrakranijalnog tlaka, generalizirani napadaji
Psihijatrijski poremećaji	Često	Euforično raspoloženje, dezorijentacija
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina, povraćanje
	Rijetko	Distenzija crijeva
Poremećaji uha i labirinta	Rijetko	Oštećenje srednjeg uha, ruptura bubnjića
Srčani poremećaji	Nepoznato	Srčane aritmije
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Hipotenzija, povećanje plućnog vaskularnog otpora

Opis odabranih nuspojava:

Budući da je 35 puta topljiviji od dušika, dušikov(I) oksid ulazi u tjelesne šupljine ispunjene zrakom puno brže nego što dušik iz njih uspije izaći. Kao posljedica rijetko može doći do distenzije crijeva, oštećenja srednjeg uha i rupture bubnjića.

Zabilježeni su slučajevi neurotoksičnosti već nakon kratkotrajnog, jednokratnog izlaganja dušičnom oksidulu tijekom anestezije kod bolesnika koji od ranije imaju nedijagnosticiranu, subkliničku sliku manjka vitamina B<sub>12</sub> (vidjeti dio 4.4.).

Nuspojave kod dugotrajnije, profesionalne izloženosti:

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Megaloblastična anemija
	Nepoznato	Agranulocitoza (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava	Nepoznato	Mijeloneuropatija, neuropatija, subakutna degeneracija leđne moždine
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato	Ovisnost

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Neadekvatna, nenamjerna ili pak namjerna prekomjerna inhalacija dušičnog oksidula rezultirat će sve izraženijom ošamućenošću do konačnog gubitka svijesti. Ukoliko se takva osoba nalazi u zatvorenom prostoru moguća je i smrt uslijed anoksije.

Liječenje se sastoji u hitnom iznošenju takve osobe na svjež zrak, te po potrebi započeti mjere resuscitacije, uz primjenu kisika.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Anestetici; Ostali opći anestetici, ATK oznaka: N01AX13

Dušikov(I) oksid kao anorganski plin od praktičnoga značenja za kliničku praksu pripada skupini inhalacijskih općih anestetika. Najmanje je toksičan od svih do danas poznatih općih anestetika. Pravilno primijenjen ne izaziva oštećenja tkiva i organa.

Udisanje dušičnog oksidula brzo izaziva analgeziju (koristi se u stomatologiji i porodništvu), a nakon daljnjeg udisanja razvija se anestezija. Indukcija s dušičnim oksidulom je relativno brza, međutim za dublju anesteziju su potrebne koncentracije od oko 70%. Stoga se ističe kako je dušikov(I) oksid dobar analgetik, ali slab anestetik.

Točan mehanizam djelovanja dušičnog oksidula nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, utvrđena su njegova modulatorna djelovanja na različite ionske kanale, među kojima su i K<sup>+</sup> kanali, što sigurno predstavlja glavni mehanizam njegovih brojnih učinaka. Osim ovog utvrđeno je da djeluje i na brojne druge kanale i receptore unutar središnjeg živčanog sustava.

Uz ove direktne učinke na brojne ionske i druge kanale kao i na receptore u središnjem živčanom sustavu, pretpostavlja se da dušikov(I) oksid moguće, također imitira djelovanje

dušičnog oksida (NO), i na taj način ispoljava neka svoja analgetska i anksiolitička svojstva. A isto tako se kao obrazloženje njegovog vrlo izraženog analgetskog učinka navodi interakcija s endorfinima i descedentnim noradrenergičkim sustavom.

Za jaki analgetski učinak najčešće je već dovoljna koncentracija dušičnog oksidula od 25%.

Svojstva dušičnog oksidula:

- bezbojni plin slatkastog mirisa
- molekularna težina 44,01
- vrelište - 88,6 °C (kod 1 bara)
- gustoća 1,875 kg/m<sup>3</sup> (kod 15 °C)

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Minimalna alveolarna koncentracija (MAK) je veličina kojom se opisuje potentnost nekog anestetika, a predstavlja postotak, odnosno alveolarnu koncentraciju plina (anestetika) pri tlaku od 1 atmosfere koja će 50% bolesnika dovesti u stupanje anestezije u kojem ne reagiraju ni na kakve kirurške stimuluse. Dakle, radi se o veličini analognoj ED-50 kod lijekova. S vrijednosti MAK-a od 105 dušikov(I) oksid nedvojbeno spada u vrlo slabe anestetike.

Plinovi su općenito vrlo slabo topivi u krvi i u masnom tkivu, što u najvećoj mjeri dirigira njihovu farmakokinetiku. U biti se ovdje ne može govoriti o topljivosti u pravom smislu, već je više riječ o raspodjeli plina u krvi. Udahnuti plin je pod visokim gradijentom te sukladno gradijentu i koeficijentu raspodjele u krvi, ulazi u krv u kojoj je trajno pod određenom napetosti i čim dođe do prostora gdje je ta okolna napetost manja on izlazi iz krvi, stvarajući ravnotežno stanje. Na taj način ulazi i u mozak. Što je topljivost manja to je i veća napetost za izlaskom iz krvi, a to znači i brža eliminacija plina nakon prestanka anestezije. Koeficijent raspodjele dušičnog oksidula u krvi je mali i iznosi 0,47.

S obzirom na ovaj mali koeficijent raspodjele u krvi, ali i u masnom tkivu dušičnog oksidula, otprilike 90 %-tno izjednačavanje koncentracije udahnutog dušičnog oksidula s njegovom alveolarnom koncentracijom postiže se već unutar 10 minuta.

Dodavanjem dušičnog oksidula u koncentraciji od 60 do 70% drugim hlapljivim anestheticima znatno se smanjuje njihov MAK.

Anestetik u kombinaciji s kisikom	Anestetik u kombinaciji s dušičnim oksidulom
Halotan + kisik - MAK 0,77	Halotan + 66% dušičnog oksidula - MAK 0,29
Enfluran + kisik - MAK 1,7	Enfluran + 70% dušičnog oksidula - MAK 0,6
Izofluran + kisik - MAK 1,15	Izofluran + 70% dušičnog oksidula - MAK 0,5
Sevofluran + kisik - MAK 1,71	Sevofluran + 64% dušičnog oksidula - MAK 0,66

Većina inhaliranoga dušičnog oksidula brzo se eliminira kroz pluća, dok manji dio difundira kroz kožu. Vrlo mali dio dušičnog oksidula metabolizira se u crijevima.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Budući da je dušikov(I) oksid u kliničkoj primjeni već dugo, uobičajena pretklinička ispitivanja nisu provedena na jednak način kao i kod drugih lijekova. Međutim, svi trenutno postojeći toksikološko-farmakološki podaci za dušikov(I) oksid ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

Za Dušikov(I) oksid Messer, medicinski plin, ukapljeni, u čeličnim bocama i bateriji boca rok valjanosti je 5 godina.

Za Dušikov(I) oksid Messer, medicinski plin, ukapljeni, u autocisterni rok valjanosti je 3 mjeseca.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Dušikov(I) oksid Messer, medicinski plin, ukapljeni, u čeličnim bocama i bateriji boca:

- Pri skladištenju i korištenju treba poštivati tehničke propise i norme o posudama pod tlakom
- Čuvati zaštićeno od izravne sunčeve svjetlosti i drugih izvora topline
- Boce moraju biti zaštićene od prevrtanja
- Zabranjeno je bacati boce i lupati po ventilu
- Boce je zabranjeno skladištiti na stubištu, hodnicima, prolazima i u prostorijama gdje se obavlja potrošnja
- Zabranjena je zlouporaba spremnika pod tlakom, kao i punjenje istih od strane korisnika
- Za medicinske svrhe smije se koristiti samo originalno punjenje
- Sve cjevovode i armature treba čuvati od ulja i masti
- Popravke ventila na bocama, uređaja za reduciranje tlaka i ostale tehničke opreme smiju obavljati samo ovlašteni stručnjaci

Dušikov(I) oksid Messer, medicinski plin, ukapljeni, u autocisterni:

Dušikov(I) oksid se autocisternom distribuira i puni u skladišne spremnike u bolnicama. Prijevoz dušičnog oksidula, ukapljenog, u autocisterni reguliran je ADR pravilima.

- Čuvati dalje od zapaljivih materijala, izvora topline i zapaljenja
- Zabranjena je zlouporaba spremnika pod tlakom, kao i punjenje istih od strane korisnika
- Za medicinske svrhe smije se koristiti samo originalno punjenje
- Sve cjevovode i armature treba držati čiste od ulja i masti

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Dušikov(I) oksid Messer, medicinski plin, ukapljeni, u čeličnim bocama volumena 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 20, 27, 34, 40 i 50 litara te bateriji boca (12 x 50 litara) pod tlakom od 50 bara.



Dušikov(I) oksid Messer, medicinski plin, ukapljeni, u autocisterni volumena 22950 litara.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Dušikov(I) oksid Messer primjenjuje se putem posebnih anestezioloških aparata isključivo pod kontrolom i prema uputama anesteziologa ili odgovarajuće kvalificirane osobe.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Messer Croatia Plin d.o.o.  
10290 Zaprešić, Industrijska 1  
Telefon: 01/3350 777, 01/3350 798  
Fax: 01/3350 787

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-657282253

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

7. srpnja 2006./30. svibnja 2017.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

01.04.2021.