

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**
Principio attivo: azoto protossido 100%

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Gas medicinale liquefatto.

Gas incolore e con odore dolciastro poco avvertibile anche alle alte concentrazioni, più pesante dell'aria, asfissiante, comburente.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

In anestesia, in combinazione con altri anestetici somministrati per via inalatoria o per via endovenosa.

In analgesia/sedazione in tutte le condizioni nelle quali sia richiesto sollievo del dolore/sedazione a insorgenza rapida e a rapida caduta di effetto (interventi chirurgici di breve durata, traumatologia, ustioni, odontoiatria, otorinolaringoiatria, parto).

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Come anestetico

Azoto protossido, utilizzato esclusivamente in sala operatoria o in sala parto, deve essere somministrato in miscela con l'ossigeno a concentrazioni inferiori al 79% impiegando attrezzature idonee, che devono includere il monitoraggio della concentrazione dell'ossigeno e un sistema che rendano impossibile la somministrazione di una miscela ipossica (frazione di ossigeno (FiO_2) $<21\%$ v/v).

Azoto protossido non deve essere somministrato in concentrazioni maggiori superiori al 79% v/v in modo che sia sempre garantita una opportuna FiO_2 . Nei pazienti con una ridotta saturazione dell'ossigeno, deve essere usata una FiO_2 adeguata di.

Nelle donne in gravidanza la percentuale di azoto protossido non deve superare il 50% v/v nella miscela con ossigeno a causa della tossicità propria del farmaco.

Il tempo di induzione è di 2-5 minuti con una concentrazione di azoto protossido del 70-75% v/v.

Dopo l'induzione, si utilizza solitamente azoto protossido tra il 50 ed il 70% v/v, con supplemento di ossigeno. La percentuale di azoto protossido può essere diminuita in linea con i parametri clinici e in considerazione del piano anestesilogico attuato.

Azoto protossido alla massima concentrazione permessa non può indurre anestesia da solo ed è, quindi, utilizzato in associazione con altri anestetici, somministrati per via endovenosa o inalatoria.

Azoto protossido non deve essere somministrato per più di 12 ore consecutive, a causa della sua tossicità midollare. L'esposizione ininterrotta (>24 ore) a azoto protossido aumenta il rischio di depressione midollare.

Come analgesico

Azoto protossido utilizzato come analgesico (associato ad ossigeno) a concentrazioni inferiori al 50% v/v allevia il dolore, ha azione sedativa e riduce l'agitazione, e normalmente non influisce sul grado di consapevolezza o sulla capacità di sostenere un discorso. Respirando, la circolazione e riflessi rimangono invariati a queste concentrazioni.

L'effetto sulla riduzione del dolore e l'effetto sedativo è dose-dipendente come pure gli effetti sulle funzioni cognitive.

L'esposizione del paziente all'azoto protossido come analgesico deve durare al massimo 1 ora e non deve essere ripetuta per più di 15 giorni consecutivi.

Modo di somministrazione

Per le raccomandazioni sulla sicurezza e istruzioni sulla modalità di somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo
- Dilatazione e/o ostruzione intestinale
- Intervento chirurgico con rischio di embolia gassosa
- Chirurgia dell'orecchio medio
- Enfisema, pneumotorace ed embolia gassosa
- Primo e secondo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Indicazione per respirazione di ossigeno puro o difficoltà respiratoria
- Avvenuta immersione subacquea nelle ultime 48 ore
- Circolazione extracorporea con macchina cuore-polmoni
- Perforazione intestinale
- Recente iniezione intraoculare di gas (es SF₆, C₃F₈)
- Ostruzione intestinale
- Otite, ostruzione dell'orecchio medio e sinusite
- Segni di confusione o altri segni che possono essere correlati ad un sospetto o noto incremento della pressione endocranica
- Diminuzione dello stato di coscienza e di collaborazione in corso di trattamento con azoto protossido in analgesia.
- Trauma cranico chiuso e gravi patologie craniche.
- Rischio di deficit di vitamina B₁₂ e/o folati e di anemia megaloblastica, deficit di vitamina B₁₂ non trattato, anemia di Biermer e morbo di Crohn.
- Patologie del sistema nervoso che possono compromettere la metilazione delle proteine basiche nelle guaine mieliniche.
- Noto deficit di enzima o substrato appartenente alla via metabolica della sintesi della metionina.
- Somministrazione per un periodo superiore alle 24 ore.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La frazione di ossigeno (FiO₂) nella miscela inalata deve essere almeno del 21% v/v durante la fase di induzione. Nella pratica, viene spesso usato come limite inferiore una concentrazione del 30% v/v.

La somministrazione di azoto protossido deve essere eseguita da personale professionale addestrato all'uso.

Concentrazioni di azoto protossido superiori al 50% v/v possono alterare i riflessi protettivi e i livelli di coscienza. Concentrazioni oltre 60-67% v/v spesso provocano incoscienza ed aumento del rischio di deficit dei riflessi protettivi.

Qualora compaia una cianosi imprevista nel corso dell'anestesia o nella fase di induzione della anestesia o nella fase di induzione della anestesia, si raccomanda di interrompere l'afflusso di azoto protossido di aumentare la frazione di ossigeno inalata al 100%.

Se la cianosi non dovesse scomparire rapidamente, o se l'episodio dovesse ripetersi nel corso della anestesia, bisogna considerare la possibilità di un errore di funzionamento dell'apparecchiatura (erogazione di miscela ipossica) o di uno scambio tra i tubi che fanno affluire i gas medicinali alla macchina da

ventilazione; pertanto, si raccomanda di provare a ventilare il paziente usando un palloncino pieno di aria ambiente.

Nel caso in cui durante l'anestesia sia stata impiegata un'alta concentrazione di azoto protossido, può verificarsi ipossia da diffusione, provocata dalla miscela gassosa e dalla risposta riflessa all'ipossia, ipercapnia e ipoventilazione. Per impedire che ciò avvenga, dopo aver somministrato azoto protossido, occorre somministrare O₂ al 100%.

Il monitoraggio della tensione di ossigeno e della saturazione per l'ossigeno deve essere continuato per 15 minuti dopo la fine della somministrazione di azoto protossido.

La somministrazione di azoto protossido può aumentare la pressione nella cuffia del tubo endotracheale generando un danno alla trachea o in un qualsiasi altro palloncino gonfiato che viene usato per altre procedure (cateteri). Durante l'utilizzo di azoto protossido con il catetere di Swan Ganz, la pressione generata può spostare il catetere in posizione di occlusione alterando così la lettura della pressione.

L'azoto protossido può diffondere negli spazi vuoti, quindi può provocare un aumento della pressione nell'orecchio medio o in altre aree riempite di gas con conseguente rischio di embolia gassosa.

Il potenziale del misuse non è ben conosciuto.

Esposizione occupazionale

Bisogna mantenere la concentrazione di azoto protossido nell'ambiente lavorativo, il più basso possibile secondo quanto stabilito dalla legislazione.

Al momento non è possibile stabilire una chiara correlazione tra esposizione a concentrazioni in tracce di protossido di azoto ed eventuali effetti negativi sulla salute. Non può essere completamente escluso il rischio di compromissione sulla fertilità che è stata riportata in personale medico ed infermieristico per esposizione cronica in stanze non adeguatamente ventilate (vedere paragrafo 4.6).

Le stanze dove viene usato frequentemente il protossido di azoto devono avere un adeguato sistema di evacuazione o ventilazione in modo da mantenere i livelli di gas al di sotto dei valori stabiliti per legge per l'esposizione occupazionale (OEL), comunemente valutati attraverso il TWA (Time weighted average), vedere paragrafo 5.3.

Abuso e rischi di dipendenza.

Il rischio potenziale di abuso deve essere conosciuto.

La somministrazione ripetuta o l'esposizione all'azoto protossido possono portare a dipendenza. Occorre prestare attenzione ai pazienti con anamnesi positiva di abuso di sostanze o agli operatori sanitari con esposizione professionale all'azoto protossido. L'azoto protossido causa infatti inattivazione della vitamina B12, che è un cofattore della metionina-sintasi. A seguito di prolungata somministrazione di azoto protossido il metabolismo folati risulta, di conseguenza inibito e la sintesi del DNA compromessa. Un uso prolungato o frequente di azoto protossido può comportare alterazioni megaloblastiche del midollo, mieloneuropatia e degenerazioni subacuta combinata del midollo spinale. Non utilizzare azoto protossido senza una stretta supervisione clinica e un monitoraggio ematologico. In tali circostanze deve essere consultato un ematologo, in qualità di specialista.

La valutazione ematologica deve comprendere una valutazione riguardante l'alterazione megaloblastica dei globuli rossi e l'ipersegmentazione dei neutrofilii.

Può manifestarsi tossicità neurologica senza anemia o macrocitosi e con livelli di vitamina B12 nella norma. In corso di anestesia, nei pazienti con carenza subclinica di vitamina B12 non diagnosticata, si è manifestata tossicità neurologica dopo un'unica esposizione all'ossido di azoto.

4.5 **Interazioni con altri farmaci e altre forme d' interazione**

Azoto protossido ha effetti additivi se usato in combinazione con altri anestetici o farmaci con azione depressiva sul sistema nervoso centrale (oppioidi, benzodiazepine ed altri farmaci psicotropi)

L'azoto protossido potenzia l'azione del warfarin e gli effetti del metotrexato sul metabolismo dei folati.

Azoto protossido aumenta il blocco neuromuscolare da succinilcolina e potenzia l'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

Azoto protossido è controindicato al primo e al secondo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

La mancanza di una tossicità fetale e neonatale indotta da protossido di azoto somministrato durante la gravidanza non è stata pienamente dimostrata: in alcuni studi clinici sono stati segnalati casi di aborti spontanei e di nati con peso ridotto. A differenza di quanto evidenziato dagli studi preclinici condotti sui ratti non sono stati riportati casi di malformazioni (vedere paragrafo 5.3).

Quando viene usato azoto protossido in prossimità del parto bisogna monitorare il neonato per rilevare segni di una possibile depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.8).

Considerati i numerosi limiti degli studi pubblicati, si ritiene prudente garantire che l'esposizione durante la gravidanza non superi i limiti di esposizione professionale e che sia presente un adeguato sistema di ventilazione o di estrazione fumi (scavenging).

Inoltre, considerato che l'azoto protossido inibisce la sintesi della metionina in maniera dose e tempo dipendente, al fine di evitare l'insorgenza di possibili effetti tossici, in caso di esposizione occupazionale è raccomandata la somministrazione di acido folinico.

Allattamento

Non vi sono dati sull'escrezione dei prodotti a base di azoto protossido nel latte materno. Tuttavia, dopo somministrazione a breve termine di azoto protossido, non è necessario interrompere l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati. Non si può escludere il rischio potenziale associato all'esposizione cronica nell'ambiente di lavoro (vedere paragrafo 4.4).

4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Azoto protossido altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari perché altera la funzione cognitiva e psicomotoria. Anche se viene rapidamente eliminato dopo la somministrazione, come misura cautelativa, vanno evitate la guida dell'automobile, l'utilizzo di macchinari e altre attività che richiedano particolare attenzione nelle 24 ore successive all'anestesia con azoto protossido.

Dopo somministrazione a breve termine di azoto protossido per indurre analgesia, i pazienti ambulatoriali che devono guidare veicoli o usare macchinari devono essere tenuti sotto osservazione finché sono scomparsi tutti gli effetti ed il paziente è sufficientemente vigile.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati elencati derivano da dati di letteratura medico- e dal post marketing.

Sono utilizzate le seguenti categorie standard di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe di sistema dell'organo	Comune	Non comune	Molto raro	Non noto
Patologie del sistema emolinfopoietico		Granulopenia/agranulocitosi grave anemia megaloblastica, leucopenia		
Disturbi psichiatrici		Euforia	Disturbi sensoriali, riflessi alterati, depressione del livello di coscienza, allucinazioni, psicosi, confusione, ansia,	Dipendenza
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, emicrania, cefalea	Mielopatia	Disturbi del movimento, paraplegia, paraparesi, epilessia, aumento della pressione endocranica, encefalopatia	Mieloneuropatia, neuropatia, degenerazione subacuta del midollo spinale, crisi epilettiche generalizzate
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sensazione di pressione all'orecchio medio, danni all'orecchio medio, rottura del timpano		
Patologie gastrointestinali	Nausea vomito	Gonfiore, aumento del volume di gas nell'intestino		
Patologie			Ipossia,	Depressione

respiratori e, toraciche e mediastiniche			pneumotorace	ne respiratori a
Patologie cardiache			Aritmie, insufficienza cardiaca	
Patologie epatobiliari			Necrosi epatica	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Sindrome da iperperfusione cerebrale, aumento della pressione in palloncini gonfiati	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Deficienza di vitamina B12, iperomocistemia	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Debolezza muscolare, ipertermia maligna	
Patologie congenite, familiari e genetiche			Anomalie congenite multiple	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Infertilità	
Patologie vascolari			Ipotensione, shock	
Patologie dell'occhio			Iperensione oculare, dolore all'occhio, occlusione dell'arteria retinica, cecità.	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di

segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Effetti indesiderati dovuti a sovradosaggio possono avere luogo in pazienti esposti a quantità di azoto protossido per lunghi periodi di tempo o con concentrazioni superiori a 80% v/v.

I primi segnali di tossicità da azoto protossido comprendono mal di testa, stordimento, confusione, debolezza, incoordinazione dei movimenti, vertigini, amnesia, afasia, sincope, aritmia, incoscienza e quindi la morte per asfissia.

Le manovre di emergenza e di supporto nel caso di sovradosaggio di azoto protossido sono quelle di sospendere la somministrazione, mantenere pervie le vie aeree fornire ossigenazione assistita coadiuvata dall'erogazione di ossigeno supplementare per conseguire sufficiente saturazione di rianimazione cardiopolmonare nei locali dove viene utilizzato azoto protossido.

Il monitoraggio mediante pulsimetria viene raccomandato finché il paziente ha recuperato coscienza e non è più ipossico.

La sovraesposizione od esposizione per un lungo periodo a azoto protossido esita sempre in disturbi neurologici dovuti alla tossicità del farmaco nei confronti della Vit. B12 .

Non esiste un antidoto specifico per azoto protossido.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica:

Altri anestetici generali Codice ATC: NO1AX13

L'azoto protossido è un anestetico relativamente debole con buone proprietà analgesiche. Il meccanismo d'azione con cui esso agisce non è stato ancora del tutto chiarito.

I dati disponibili indicano che azoto protossido ha effetti sia diretti che indiretti sulla trasmissione di diversi neurotrasmettitori sia a livello del SNC che del midollo spinale.

L'attività analgesica dell'azoto protossido è basata su un effetto sui recettori per gli oppiacei;

l'azione anestetica è dovuta all'interazione con i recettori GABA e con quelli per il glutammato.

I suoi effetti sul sistema endorfinico sono presumibilmente uno dei principali meccanismi responsabili degli effetti analgesici. E' stato dimostrato che azoto protossido agisce sull'attività della noradrenalina nel corno posteriore del midollo spinale e gli effetti analgesici dipendono in parte da una inibizione spinale.

Il gas non ha effetti miorilassanti. Alla concentrazione del 50% v/v, l'azoto protossido esplica effetti analgesici; l'effetto anestetico avviene alla concentrazione teorica del 105% v/v. L'anestesia può essere indotta solo se l'azoto protossido viene associato ad un altro anestetico somministrato per via endovenosa o per via inalatoria.

Azoto protossido ha un effetto dose-dipendente sulle funzioni cognitive e sensoriali che si manifesta a partire da concentrazioni del 15% v/v. A concentrazioni eccedenti il 60-70% v/v si determina perdita di coscienza.

Nelle associazioni con altri anestetici per via inalatoria a concentrazioni pari al 50-70% v/v l'azoto protossido ridurrà la concentrazione alveolare minima (MAC) necessaria per l'anestesia di circa il cinquanta per cento.

L'azoto protossido non ha alcun effetto diretto sulla funzione polmonare e sugli scambi gassosi. Tuttavia, esso ha un effetto indiretto sugli scambi gassosi, dato che si scioglie meglio nel sangue che nell'azoto. Pertanto a livello alveolo-capillare viene assunto più rapidamente dell'azoto nei polmoni, per cui le

concentrazioni (pressioni parziali) di altri gas, dell'ossigeno e potenzialmente di altri anestetici inalati aumentano allo stesso tempo. Azoto protossido si scioglie 35 volte meglio nel sangue che nell'azoto. Diffonde più rapidamente in una cavità chiusa contenente aria di quanto l'azoto fuoriesca. Se la cavità ha pareti rigide aumenta la pressione: se le pareti non sono rigide, aumenta il volume. Questo è la base per le controindicazioni in presenza di pneumotorace, embolia aerea e presenza di area libera nell'addome. Durante la fase iniziale (5 minuti) della somministrazione dell'azoto protossido, la captazione di altri gas verrà aumentata finché viene raggiunto un equilibrio tra la quantità di azoto protossido inalato ed esalato. Durante la fase iniziale della somministrazione di azoto protossido, la concentrazione di anidride carbonica sarà più elevata nell'aria esalata.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Azoto protossido è somministrato per inalazione. L'assorbimento dipende dal gradiente pressorio fra il gas inalato e il sangue a livello degli alveoli polmonari. La distribuzione nei diversi tessuti corporei dipende dalla solubilità in questi tessuti. La bassa solubilità nel sangue favorisce la rapida induzione dell'anestesia e un'altrettanto rapida ripresa dopo la sospensione dell'erogazione (i due tempi si equivalgono).

Azoto protossido viene quasi interamente eliminato attraverso i polmoni, con una minima diffusione attraverso la pelle. Non viene biotrasformato attraverso reazioni enzimatiche nei tessuti e il 99,9% viene eliminato immodificato.

Azoto protossido può essere degradato attraverso l'interazione con la vitamina B12. Ciò determina l'inattivazione della sintesi della metionina che può produrre segni di deficit da vitamina B12 (anemia megaloblastica e neuropatia periferica) in seguito ad esposizione prolungata. Per questi motivi azoto protossido non viene usato come analgesico cronico o come sedativo nei reparti di terapia intensiva.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Esperimenti su animali dopo esposizione a lungo termine con azoto protossido hanno dimostrato effetti teratogeni; in particolare, risultati ottenuti da test effettuati su animali e sull'uomo indicano che un uso prolungato di azoto protossido può causare anemia aplastica, mentre un'esposizione ad alte dosi anemia megaloblastica, entrambe a causa dell'inattivazione della metionina sintetasi. Dati preclinici indicano tuttavia che azoto protossido non ha effetto mutagenico né causa danno sul DNA. Non ci sono indicazioni che sia carcinogenico né da solo né in associazione. Un aumento dell'incidenza di malformazioni scheletriche sono state evidenziate in esperimenti condotti su ratti esposti al 70-75% v/v di azoto protossido durante il giorno 9 di gravidanza. Il pretrattamento con acido folico riduce parzialmente gli effetti teratogeni di azoto protossido. Altri studi condotti su ratti hanno evidenziato una diminuzione del peso dei testicoli e un danno ai tubuli seminiferi (con concentrazione del 20% v/v), peso ridotto alla nascita della prole di femmine accoppiate con maschi esposti.

Nei roditori sono stati segnalati riduzione della fertilità, aumento della mortalità fetale, aumento del rischio di aborto, riduzione della crescita fetale, anomalie scheletriche e situs inversus in seguito ad esposizione a livelli elevati di azoto protossido.

L'esposizione a breve termine all'azoto protossido può causare un danno reversibile ai neuroni della corteccia del cingolo posteriore/retrospleniale. Ulteriore esposizione può condurre alla morte dei neuroni. Questi effetti neurotossici, inclusa la morte cellulare, possono essere prevenuti dagli anestetici GABA mimetici. Sembra che la durata del blocco dei recettori per il glutammato (sottotipo NMDA) rivesta un ruolo fondamentale nel processo. Non è chiaro se

questi effetti sono estrapolabili alla specie umana e in caso affermativo, fino a che punto. Non sono stati segnalati questi effetti nell'uomo.

Inoltre, studi condotti su maialini, hanno mostrato inabilità ad aumentare di peso, atassia progressiva, e neuropatia spinale. Quest'ultima può essere prevenuta con una dieta supplementare a base di metionina.

Studi su animali dimostrano che l'uso di azoto protossido promuove la iperomocisteinemia nei ratti trattati con levodopa. Non ci sono dati disponibili per quanto riguarda la tossicità di azoto protossido durante l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non applicabile

6.2 Incompatibilità

Azoto protossido può essere miscelato con aria, ossigeno medicinale e anestetici alogenati inalatori.

Azoto protossido è un gas incolore con odore dolciastro poco avvertibile anche alle alte concentrazioni, più pesante dell'aria, asfissiante. Pur non essendo infiammabile, alimenta la combustione (è un comburente: consente e accelera la combustione).

Il grado di compatibilità di materiali diversi dipende dalla pressione con la quale viene utilizzato il gas. I maggiori rischi di combustione riguardano materiali come i grassi (oli lubrificanti) e materie organiche (tessuti, legno, carta, materie plastiche, ecc.) che possono prendere fuoco al contatto con azoto protossido a sufficiente pressione, spontaneamente per effetto di un punto di ignizione (scintilla, fiamma libera, ecc.).

E' possibile che si creino miscele esplosive con gas o vapori di gas anestetici infiammabili, anche in assenza di ossigeno.

6.3 Periodo di validità

Bombole e pacchi bombola: 3 anni
Contenitori fissi: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari di conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 50°C, in ambienti ben ventilati, oppure in rimesse ben ventilate, in posizione verticale con le valvole chiuse, protetti da pioggia, intemperie, dall'esposizione alla luce solare diretta, lontano da fonti di calore o d'ignizione e da materiali combustibili. I recipienti vuoti o che contengono altri tipi di gas devono essere conservati separatamente.

I contenitori fissi, installati presso le strutture sanitarie, devono essere collocati all'aperto secondo quanto specificato dalla Circolare 99/1964, in zone confinate e protette, con accessi limitati agli addetti, gestiti e mantenuti secondo le indicazioni fornite da ciascun Fabbricante. Si tratta di apparecchiature a pressione e quindi soggette alla Direttiva CE PED e/o al Decreto Ministeriale del 21/11/1972.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE è confezionato in bombole e pacchi bombola (ogiva blu marcata con "N2O" oppure con "protossido d'azoto" e cilindro bianco) con valvola di chiusura e in contenitori criogenici fissi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Modo di somministrazione

Azoto protossido deve essere sempre somministrato con la supervisione di personale medico, che decide se il medicinale può essere somministrato ed in

quale dose, in struttura adeguata che permetta la rianimazione d'emergenza cardio-respiratoria.

E' necessario seguire le istruzioni del personale medico quando si somministra il gas.

Il personale che utilizza azoto protossido deve essere adeguatamente preparato e aggiornato sull'uso del gas che deve essere somministrato con attrezzature adeguate, in stanze ben ventilate adatte ad assicurare un immediato ricambio d'aria, con sistemi di aerazione che non consentano eccessive concentrazioni di gas nell'aria ambiente e facendo ricorso, per esempio, alle cosiddette "maschere doppie" (maschere nasali "attive"), particolarmente consigliate per interventi odontoiatrici.

Nelle ambulanze il dispositivo di somministrazione può essere collegato ad un sistema di estrazione oppure si può fare ricorso ad una maschera doppia.

La qualità dell'aria deve essere monitorata in accordo alle leggi locali e l'esposizione occupazionale ad azoto protossido deve essere al di sotto dei limiti igienici stabiliti nazionalmente dalle linee guida professionali e dalla legislazione relativa alla salute ed alla sicurezza, specialmente per quanto riguarda il personale in gravidanza.

Azoto protossido va somministrato con un tubo orotracheale o nasotracheale in sala operatoria e con una maschera aderente facciale o nasale in altri contesti. Il paziente può respirare spontaneamente o con l'aiuto di un respiratore (ventilazione assistita meccanica).

Azoto protossido deve essere somministrato in combinazione con ossigeno, usando attrezzature che obblighino a fornire una miscela di azoto protossido e ossigeno non ipossica. Queste attrezzature devono includere il monitoraggio della concentrazione dell'ossigeno e un sistema di sicurezza che impedisca la somministrazione di una miscela ipossica ($FiO_2 < 21\% \text{ v/v}$).

A causa del rischio di perdita di conoscenza e coma, qualora azoto protossido venga usato al di fuori della sala operatoria, la somministrazione a scopo analgesico è accettabile solo con una miscela che contiene ossigeno al 50% v/v. L'apparecchio usato deve rendere impossibile la somministrazione di miscele con concentrazioni di azoto protossido superiori al 50% v/v. Per tutto il periodo in cui si usa azoto protossido, sia il paziente che le modalità di somministrazione devono essere monitorati per assicurarsi che il gas sia inalato in sicurezza. Il paziente deve essere monitorato da personale medico fino alla fine della somministrazione e fino alla ripresa di conoscenza.

Quando azoto protossido è utilizzato nel trattamento del dolore, il paziente deve mantenere la maschera per l'erogazione. Bisogna istruire il paziente per far tenere la maschera sul viso respirando normalmente. Questa misura aggiuntiva ha lo scopo di minimizzare il rischio di overdose: nel caso in cui il paziente dovesse respirare più azoto protossido venendo a mancare lo stato di veglia lascerà cadere la maschera e la somministrazione verrà interrotta. Respirando l'aria dell'ambiente, l'effetto dell'azoto protossido svanirà rapidamente ed il paziente riprenderà conoscenza.

Le bombole, come anche i contenitori criogenici fissi, sono riservati esclusivamente a contenere/trasportare azoto protossido per inalazione, ad uso terapeutico

NOTA: PER MAGGIORI DETTAGLI CONSULTARE IL MANUALE D'USO DEL CONTENITORE

Stoccaggio

- Leggere attentamente il manuale d'istruzione ed uso del contenitore.
- Verificare che tutto il materiale sia in buono stato.

- Collocare all'aria aperta o in locali ben aerati, in aree recintate e protette dalla pioggia e dall'esposizione alla luce solare diretta e lontani da fonti di calore (spazi chiusi a chiave, riservati ai gas medicinali).
- Non esporre a fonti di calore e comunque a calore elevato (oltre 50°C).
- Proteggere da linee elettriche e con sistemi di messa a terra.
- Collocare lontano da depositi di prodotti combustibili e in generale da materiale combustibile (il contatto con materiale combustibile può provocare incendio).
- Non fumare o usare fiamme libere in prossimità del prodotto.
- Tenere il cilindro pulito e asciutto e evitare qualunque contatto con grassi o oli (non lubrificare valvole e raccordi).
- Fare attenzione che i contenitori non siano danneggiati ed evitare urti e fuoriuscite di prodotto.
- Bloccare l'erogazione se non in uso, chiudendo le valvole.
- Mantenere le bombole e i pacchi bombole in posizione verticale, con le valvole chiuse, con il cappuccio protettivo e il rivestimento al loro posto, opportunamente assicurati per evitare urti o cadute accidentali.
- Non utilizzare confezioni non integre.
- I recipienti vuoti ed i recipienti pieni devono essere stoccati separatamente.
- I recipienti che contengono altri tipi di gas devono essere conservati separatamente.
- Si devono evitare stoccaggi eccessivi di recipienti pieni.
- Se a rischio incendio, muovere in spazio sicuro dopo aver chiuso le valvole.
- In caso di perdita, la valvola della bombola deve essere chiusa immediatamente; se si può farlo in sicurezza. Se la valvola non può essere chiusa, il recipiente deve essere portato in un posto più sicuro all'aperto per permettere al gas di fuoriuscire.
- I vapori possono provocare intontimento e vertigini.

Trasporto delle bombole

Le bombole devono essere trasportate utilizzando mezzi appropriati (tipo carrello dotato di catene, barriere o anelli) per proteggerle dai rischi di urti e di caduta e fuoriuscita di gas. La movimentazione delle bombole deve sempre avvenire con il cappellotto protettivo montato. Durante il trasporto su veicoli, le bombole devono essere fissate saldamente, preferibilmente in posizione verticale. Devono essere garantiti la ventilazione permanente del veicolo e il divieto di fumare.

Durante l'utilizzo del gas

- Le bombole ed i contenitori fissi non possono essere usati se vi sono danni evidenti o si sospetta che siano stati danneggiati o siano stati esposti a temperature estreme.
- Prima di aprire la valvola della bombola, questa deve essere collocata in posizione verticale e mantenuta in tale posizione durante la somministrazione.
- Aprire e chiudere gradualmente e con cura i sistemi di chiusura dei contenitori (non utilizzare pinze o altri utensili per aprire o chiudere la valvola della bombola, al fine di prevenire il rischio di danni).
- Non forzare le valvole durante l'apertura e chiusura. Non modificare la forma del contenitore.
- Non posizionarsi mai di fronte alla bocca di uscita del gas dalla valvola, ma sempre sul lato opposto. Non esporsi né esporre il paziente al flusso diretto del gas.

- La somministrazione di azoto protossido deve avvenire con una pressione adeguata e controllando la velocità di flusso fra il recipiente ed il paziente.
- Non usare olio o grasso a contatto con il gas.
- Manipolare il materiale con le mani pulite, prive di tracce di grasso o olio
- Non svuotare completamente il recipiente.
- Dopo l'uso chiudere la valvola della bombola.
- In caso di perdita di gas, chiudere la valvola e avvertire il servizio d'intervento tecnico del fornitore indicato sul Manuale d'uso del contenitore.
- Utilizzare solo contenitori adatti per il prodotto, alle previste temperature di impiego.
- Utilizzare raccordi, tubi di collegamento o flessibili di raccordo specifici e compatibili con azoto protossido.
- E' assolutamente vietato intervenire in alcun modo sui raccordi dei contenitori, sulle apparecchiature di erogazione ed i relativi accessori o componenti (**OLIO E GRASSI POSSONO PRENDERE SPONTANEAMENTE FUOCO A CONTATTO CON AZOTO PROTOSSIDO**).
- Non ingrassare, né tentare di riparare valvole difettose.
- E' assolutamente vietato manipolare le apparecchiature o i componenti con la mani o gli abiti o il viso sporchi di grasso, olio, creme ed unguenti vari.
- Non usare creme e rossetti grassi.
- Non fumare.
- Non avvicinarsi alla confezione con fiamme libere.
- Non deve essere utilizzata alcuna attrezzatura elettrica che può emettere scintille nelle vicinanze dei pazienti che ricevono ossigeno.
- Non utilizzare oli o grassi su raccordi, valvola e su qualsiasi materiale a contatto con il gas.
- Non introdurre mai azoto protossido in un apparecchio che potrebbe contenere dei materiali combustibili e in particolare delle materie grasse.

Smaltimento

- Conservare le bombole vuote con le valvole chiuse.
- Non scaricare in fogne, scantinati o scavi dove l'accumulo può essere pericoloso. Non è permesso far defluire il gas sotto pressione.
- Riconsegnare i contenitori vuoti o non più utilizzati, anche se solo parzialmente vuoti, al fornitore. Eventuali residui di prodotto medicinale non utilizzato presenti nella bombola saranno eliminati, tramite apposite procedure, in zona ben ventilata dalla società che provvederà al successivo riempimento dello stesso contenitore.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LINDE MEDICALE S.R.L - VIA GUIDO ROSSA, 3 - 20010 Arluno (MI)

8. NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezioni	AIC
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - bombola in acciaio con valvola erogatrice da 3,8 Kg	039294018
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - bombola in acciaio con valvola erogatrice pin-index da 3,8 Kg	039294071
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto -	0392941

bombola in acciaio con valvola erogatrice da 5,6 Kg	19
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - bombola in acciaio con valvola erogatrice da 7,5 Kg	0392940 20
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - bombola in acciaio con valvola erogatrice pin-index da 7,5 Kg	0392940 83
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - bombola in acciaio con valvola erogatrice da 11,20 Kg	0392941 21
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - bombola in acciaio con valvola erogatrice da 30 Kg	0392940 32
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - bombola in acciaio con valvola erogatrice pin-index da 30 Kg	0392940 95
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - bombola in acciaio con valvola erogatrice da 40 Kg	0392941 33
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - pacco bombola da 12 bombole in acciaio da 450 Kg	0392940 44
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - pacco bombola da 12 bombole in acciaio con valvola erogatrice pin-index da 450 Kg	0392941 07
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - contenitore criogenico fisso da 1125 Kg	0392940 57
AZOTO PROTOSSIDO LINDE MEDICALE gas medicinale liquefatto - contenitore criogenico fisso da 2250 Kg	0392940 69

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

1 luglio 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO