

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE 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 (FiO₂) <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 FiO₂. Nei pazienti con una ridotta saturazione dell'ossigeno, deve essere usata una FiO₂ adeguata.

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 anestesiológico 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.

Le informazioni riguardanti il dosaggio di azoto protossido e di anestetici aggiuntivi per via inalatoria per il mantenimento dell'anestesia sono generalmente disponibili nei fogli illustrativi di questi ultimi. Nel caso dell'associazione con anestetici per via endovenosa, verrà calcolato di quanto ridurre il dosaggio dell'anestetico per via endovenosa.

In generale, gli effetti dell'azoto protossido, se fosse utilizzato come unico principio attivo, non dipendono dall'età del paziente.

Azoto protossido non dovrebbe 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 singolo analgesico/anestetico/sedativo (sempre 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 i 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 le istruzioni sulla modalità di somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo.
- Dilatazione e/o ostruzione intestinale.
- Qualsiasi intervento chirurgico dove esista il rischio di embolia gassosa.
- Chirurgia dell'orecchio medio.
- Malattie polmonari croniche gravi estese (enfisema, pneumotorace).
- Otite e sinusite.
- Primo e secondo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti in cui è indicata la respirazione di ossigeno puro o con difficoltà respiratoria.
- Disturbi associati a cavità contenenti aria (pneumotorace, enfisema bolloso, embolia gassosa, ecc.) per rischio di embolia che può espandersi in seguito alla somministrazione di azoto protossido.
- Dopo immersione nelle ultime 48 ore, per rischio di malattia da decompressione, e dopo circolazione extracorporea con macchina cuore-polmoni o gravi patologie craniche, perforazione intestinale (aria libera nell'addome), recente iniezione intraoculare di gas (es SF₆, C₃F₈), per il rischio di aumentata pressione endoculare che può provocare cecità, ostruzione intestinale (ileo) per il rischio di ulteriore dilatazione intestinale, ostruzione dell'orecchio medio a causa di riduzione della pervietà del tubo di Eustachio dovuta ad una patologia infiammatoria.
- Sospetto o noto incremento della pressione endocranica.
- Trauma cranico chiuso.
- Rischio potenziale di deficit di vitamina B₁₂ e/o folati e di anemia megaloblastica.
- Pazienti con un deficit di vitamina B₁₂ non trattato, con anemia di Biermer, morbo di Crohn. Si può sviluppare una anemia megaloblastica dovuta all'interferenza dell'azoto protossido con la vitamina B₁₂; si può indurre una regressione dell'effetto tramite la somministrazione di acido folico. Si possono verificare anche 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.
- Grave confusione mentale o altri segni di disfunzione cognitiva, potenzialmente legati ad aumento di pressione endocranica, che può essere aggravata da azoto protossido.
- Somministrazione per un periodo superiore alle 24 ore.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 tensione dell'ossigeno deve rimanere al di sopra dei valori fisiologici (100 mmHg), con una saturazione dell'emoglobina con l'ossigeno superiore al 97% e comunque sempre superiore a 60 mmHg, con una saturazione dell'emoglobina con l'ossigeno superiore al 90%. E' necessario un monitoraggio regolare, tramite misurazione della tensione arteriosa d'ossigeno (PaO₂) oppure tramite pulsossimetria (saturazione arteriosa con l'ossigeno SpO₂) ed una valutazione dei parametri clinici. Bisogna stabilire la concentrazione di ossigeno minima efficace nell'aria inalata per il singolo paziente.

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, è consigliato interrompere l'afflusso di azoto protossido di aumentare la frazione di ossigeno inalata al 100%.

Se la cianosi non scompare rapidamente, o se l'episodio si ripete nel corso della anestesia, bisogna ricordare, tra le possibili cause un errore di funzionamento dell'apparecchiatura (erogazione di miscela ipossica) o uno scambio tra i tubi che fanno affluire i gas medicali alla macchina da ventilazione. Si suggerisce quindi di provare a ventilare il paziente usando un palloncino pieno di aria ambiente.

Dopo anestesia generale in cui sia impiegata un'alta concentrazione di azoto protossido, esso può diffondere dal sangue agli alveoli, diluendo l'ossigeno nel polmone. Ciò può produrre ipossia (ipossia da diffusione), provocata non solo dalla miscela gassosa alveolare ma anche dalla risposta riflessa all'ipossia, ipercapnia e ipoventilazione. Per impedire che ciò avvenga, alla fine della somministrazione di azoto protossido, occorre somministrare O₂ al 100% invece che aria.

Il monitoraggio della tensione di ossigeno e della saturazione per l'ossigeno devono essere continuati 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 qualsiasi altro palloncino gonfiato che viene usato per altre procedure (palloncini per l'occlusione dei vasi). Inoltre, 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.

I dispositivi medici pieni di aria possono presentare problemi (ad esempio si possono rompere) quando vengono esposti a azoto protossido.

Azoto protossido non dovrebbe essere usato durante chirurgia laser delle vie aeree per il rischio di combustione esplosiva.

La somministrazione ripetuta o l'esposizione all'azoto protossido può 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 inattivazione della vitamina B12, che è un cofattore della metionina sintasi. A seguito di prolungata somministrazione di azoto protossido, il metabolismo dei folati risulta, di conseguenza, alterato e la sintesi del DNA compromessa.

Un uso prolungato o frequente di azoto protossido può comportare alterazioni megaloblastiche del midollo, mieloneuropatia e degenerazione 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 neutrofili. 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'azoto protossido.

Azoto protossido può provocare aumento della pressione nell'orecchio medio.

La somministrazione di azoto protossido deve essere effettuata con cautela nelle seguenti situazioni:

- Chirurgia toracica, per il pericolo di pneumotorace, di espansioni di bolle enfisematose e per il rischio di eliminazione della vasocostrizione ipossica.
- Presenza di versamenti non drenati delle vie aeree.
- Procedure endoscopiche che utilizzano come gas l'anidride carbonica.
- Neurochirurgia, perché azoto protossido riduce l'effetto protettivo garantito dai barbiturici, aumenta il flusso cerebrale e la pressione in qualsiasi bolla o sacca d'aria presente all'interno del cranio.
- Anemia falciforme.
- Dopo una iniezione intraoculare: è necessario far passare un periodo di tempo sufficiente, perché esiste il rischio di disturbi visivi.
- Anestesia prolungata (>6 ore).
- Elevato rischio di nausea e vomito.

- Nei pazienti trattati con bleomicina, perché l'aumento della concentrazione di ossigeno nel corso della tecnica di sedazione per via inalatoria determina un aumento del rischio di tossicità polmonare.
- Pazienti vegetariani.

Per gli operatori

Azoto protossido è un gas incolore con un odore debolmente dolce; non è tossico e non è infiammabile, ma è un gas che alimenta la combustione; esso è più pesante dell'aria e si accumula nelle zone più basse dell'ambiente di lavoro.

Azoto protossido emesso dal paziente finisce gradualmente nell'aria dell'ambiente dove viene usato. L'uso delle cosiddette maschere "doppie" e un livello sufficientemente elevato di ricambio dell'aria nelle sale operatorie (20 volte all'ora) assieme all'aspirazione attiva del gas in eccesso dalle attrezzature anestetiche devono assicurare che la concentrazione media rimanga al di sotto della massima concentrazione accettabile, prefissata dalla normativa vigente.

Inoltre, bisogna agire in conformità alle norme riguardanti l'uso di prodotti a base di azoto protossido. In linea di principio, gli operatori devono evitare l'inalazione protratta diretta di aria esalata dai pazienti.

L'esposizione cronica a basse concentrazioni di azoto protossido è stata identificata come un possibile rischio per la salute. Non è possibile al momento stabilire se esiste una relazione causale fra l'esposizione cronica a basse concentrazioni di azoto protossido e particolari patologie, ma non si può escludere il rischio di una connessione fra esposizione cronica e lo sviluppo di tumori o altre patologie croniche, riduzione della fertilità, aborto spontaneo e malformazioni fetali.

Preliminarmente e durante la somministrazione di azoto protossido, è necessario attenersi alle precauzioni di sicurezza riportate al paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono noti studi su interazioni farmacocinetiche tra farmaci. Le interazioni di azoto protossido con altri medicinali possono essere spiegate con meccanismo di tipo recettoriale.

Azoto protossido agisce direttamente sui recettori degli oppiacei (sottotipi OP2 e OP3), sui recettori GABA (sottotipo A) e sui recettori per il glutammato (sottotipo NMDA).

Gli oppiacei, le benzodiazepine ed i barbiturici hanno un effetto additivo potenziando l'azione analgesica e sedativa di azoto protossido.

Tutti gli anestetici somministrati per via inalatoria interagiscono con i recettori GABA e con quelli per il glutammato ed hanno un effetto additivo sull'azione sedativa dell'azoto protossido.

Azoto protossido riduce la concentrazione alveolare minima di anestetico inalato e viene utilizzato per ridurre la dose richiesta di altri anestetici, ma anche per accorciare il tempo di induzione quando vengono usati anestetici per via inalatoria.

L'emoglobina può non saturarsi se azoto protossido viene associato a sedativi.

Azoto protossido potenzia l'azione del warfarin

L'uso contemporaneo di azoto protossido e metotrexato deve essere evitata in quanto azoto protossido potenzia gli effetti citotossici di metotrexato. La concomitante assunzione di azoto protossido e metotrexato può avere effetti sulla conta cellulare ematica.

L'effetto antiproliferativo di azoto protossido si basa sull'inattivazione della vitamina B₁₂ da parte di azoto protossido. Questo effetto scompare quando la sua somministrazione viene sospesa e viene introdotta una terapia concomitante a base di vitamina B₁₂. L'inattivazione della vitamina B₁₂ da parte di azoto protossido potenzia la tossicità del nitroprussiato di sodio e del metotrexato.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono state osservate modificazioni scheletriche in embrioni di ratta gravida esposta a elevate concentrazioni di azoto protossido durante il periodo dell'organogenesi.

Esperimenti condotti su animali esposti a lungo termine ad alte concentrazioni di azoto protossido, hanno dimostrato tossicità riproduttiva (effetti teratogeni) (vedere paragrafo 5.3).

Azoto protossido può interferire con il metabolismo dell'acido folico (vedere paragrafo 4.4).

Dati epidemiologici raccolti durante la gravidanza non sono sufficienti per definire il rischio di effetti negativi sullo sviluppo embrionale-fetale. Dati limitati sull'uso a breve termine dell'azoto protossido in gravidanza nella specie umana non hanno evidenziato un aumento del rischio di anomalie congenite.

L'utilizzo di tecniche anestesiolgiche che implicino l'utilizzo di azoto protossido sono, comunque, controindicate nel primo e secondo trimestre di gravidanza.

Durante il terzo trimestre di gravidanza si raccomanda di non superare la percentuale del 50% v/v di azoto protossido nella miscela inalata. In ogni caso, le donne in gravidanza dovrebbero essere esposte a azoto protossido con molta cautela e solo se strettamente necessario. L'uso protratto o frequente deve essere evitato.

Azoto protossido può essere usato nel corso del parto.

L'utilizzo di azoto protossido dovrebbe essere evitato nei casi di sofferenza fetale. In ogni caso, è necessario monitorare il neonato per segni di possibile depressione respiratoria.

Allattamento

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

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

Sono utilizzate le seguenti categorie standard di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie gastrointestinali:

comune: nausea e vomito.

non comune: gonfiore, aumento del volume di gas nell'intestino.

Patologie del sistema nervoso:

comune: vertigini, emicrania, cefalea.

raro: mielopatie, a **molto raro:** disturbi del movimento, paraplegia, paraparesi, epilessia, aumento della pressione endocranica, neuropatia periferica, encefalopatia.

non nota: mieloneuropatia, neuropatia, degenerazione subacuta del midollospinale, crisi epilettiche generalizzate.

Disturbi psichiatrici:

non comune: euforia,

molto raro: disturbi sensoriali, riflessi alterati, depressione del livello di coscienza, allucinazioni (effetti psicodislettici possono verificarsi in assenza di associazione ad un altro anestetico), patologia psicotica, stato confusionale, ansia.

non nota: dipendenza

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

non comune: sensazione di pressione all'orecchio medio, danni all'orecchio medio, rottura del timpano.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

non comune: grave anemia megaloblastica, leucopenia, granulopenia/ agranulocitosi (in seguito a somministrazione per più di 24 ore. Si presume che una singola esposizione fino a 6 ore non pone alcun rischio o che lo faccia in casi molto rari in soggetti senza una storia di patologie ematologiche).

Patologie dell'occhio

molto raro: ipertensione oculare, dolore all'occhio, occlusione dell'arteria retinica, cecità

Patologie cardiache

molto raro: aritmie, insufficienza cardiaca

Patologie epatobiliari

molto raro: necrosi epatica

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

molto raro: sindrome da iperperfusione cerebrale, aumento della pressione in palloncini gonfiati

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

molto raro: deficienza di vitamina B₁₂, iperomocisteminemia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

molto raro: debolezza muscolare, ipertermia maligna

Patologie congenite, familiari e genetiche

molto raro: anomalie congenite multiple (in personale medico e paramedico in seguito ad esposizione ripetuta)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

molto raro: infertilità (in personale medico e paramedico in seguito ad esposizione ripetuta)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

molto raro: ipossia (per parecchi minuti dopo la fine della somministrazione di azoto protossido), pneumotorace

Patologie vascolari

molto raro: ipotensione, shock

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 ossigeno. Si consiglia, quindi, di avere sempre a disposizione il materiale idoneo a una 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 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Altri anestetici generali. Codice ATC: N01AX13

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. È 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 miorelassanti. 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 elevate 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 incapacità 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: 3 anni

Contenitori fissi: 3 mesi

6.4 *Precauzioni particolari per la 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 SAPIO LIFE 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 alla presenza 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.

Normalmente si somministra azoto protossido attraverso il tubo orotracheale o nasotracheale in sala operatoria e tramite una maschera aderente facciale o nasale in altri contesti. Il paziente può respirare spontaneamente o con l'aiuto di un respiratore (ventilazione assistita o 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 (FiO₂ < 21% 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 in una miscela con 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.

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 in posizione verticale, con le valvole chiuse, con il cappuccio protettivo e il rivestimento al loro posto, opportunamente assicurate 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 d'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 cappello 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 di 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 le 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.
- Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SAPIO LIFE S.r.L. – Via Silvio Pellico, 48 – 20900 Monza (MB)

8 NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE gas medicinale liquefatto – bombola in acciaio da 3,75 kg
AIC n° 039296013

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE gas medicinale liquefatto – bombola in acciaio da 7,5 kg
AIC n° 039296025

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE gas medicinale liquefatto – bombola in acciaio da 10,5 kg
AIC n° 039296037

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE gas medicinale liquefatto – bombola in acciaio da 30 kg
AIC n° 039296049

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE gas medicinale liquefatto – bombola in acciaio da 37,5 kg
AIC n° 039296052

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE gas medicinale liquefatto – pacco bombola da 12 bombole in acciaio da 30 kg
AIC n° 039296114

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE gas medicinale liquefatto – contenitore criogenico fisso da 1.200 kg
AIC n° 039296064

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE gas medicinale liquefatto – contenitore criogenico fisso da 1.800 kg
AIC n° 039296076

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE gas medicinale liquefatto – contenitore criogenico fisso da 2.400 kg
AIC n° 039296088

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE gas medicinale liquefatto – contenitore criogenico fisso da 3.600 kg
AIC n° 039296090

AZOTO PROTOSSIDO SAPIO LIFE gas medicinale liquefatto – contenitore criogenico fisso da 6000 kg
AIC n° 039296102

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

23 Giugno 2010

Agenzia Italiana del Farmaco