

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR gas medicinale liquefatto

Azoto protossido

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR
3. Come le verrà somministrato AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR e a cosa serve**

Azoto protossido MEDICAIR contiene azoto protossido, un gas medicinale appartenente al gruppo degli anestetici generali.

Azoto protossido MEDICAIR è indicato nei **pazienti di tutte le età**:

- per indurre l'anestesia generale, ovvero per l'eliminazione del dolore accompagnata da perdita di coscienza in combinazione con altri farmaci anestetici somministrati per inalazione o per iniezione in vena.
- per procurare sollievo dal dolore e per indurre uno stato di rilassamento (sedazione) a comparsa rapida e a rapida perdita di effetto, ad esempio nel corso di interventi chirurgici di breve durata, trattamenti che interessano lesioni fisiche (traumatologia), gravi bruciature (ustioni), denti e bocca (odontoiatria), orecchio, naso e gola (otorinolaringoiatria) e durante il parto.

#### **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR**

**Non le verrà somministrato AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR se:**

- è allergico all'azoto protossido;
- soffre di dilatazione e/o blocco nel passaggio dell'intestino;
- se deve essere sottoposto ad un intervento chirurgico che comporti il rischio di formazione di bolle di gas all'interno della circolazione del sangue (embolia gassosa);
- deve essere sottoposto ad un intervento chirurgico all'orecchio medio, per evitare che si verifichino danni gravi a tutte le strutture di questa parte dell'orecchio;
- soffre di gravi malattie ai polmoni di tipo cronico quali ad esempio presenza di aria o di altro gas nel tessuto dei polmoni (enfisema), collasso di un polmone (pneumotorace), ecc.;
- soffre di malattie dell'orecchio (otite) e delle cavità delle ossa del viso vicino al naso (sinusite);
- si trova al primo e al secondo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento") e nei casi di sofferenza del feto;
- il medico le ha prescritto la respirazione di ossigeno puro o se presenta difficoltà nella respirazione;
- soffre di disturbi associati a cavità contenenti aria (pneumotorace, enfisema bolloso, embolia gassosa, ecc.) per evitare che si verifichi la chiusura di un vaso sanguigno da parte di una bolla di gas o di un liquido (embolia) che può espandersi in seguito alla somministrazione di azoto protossido;
- ha fatto un'immersione nelle ultime 48 ore, per evitare che si verifichi una malattia da decompressione

- è stato sottoposto a circolazione del sangue al di fuori del suo corpo (circolazione extracorporea) con una macchina cuore-polmoni o se soffre di gravi malattie del cranio, se ha aria libera nella pancia, se le è stato recentemente iniettato del gas all'interno dell'occhio (es. SF6, C3F8), per evitare che si verifichi un aumento della pressione all'interno dell'occhio che può provocare la perdita della vista;
- presenta l'ostruzione di un tratto dell'intestino (ileo) per evitare che si verifichi un'ulteriore dilatazione dell'intestino,
- presenta un'ostruzione dell'orecchio medio dovuta alla riduzione del passaggio verso naso e gola (attraverso il tubo di Eustachio) causata da un'infezione.
- c'è il sospetto o se è accertato che lei soffre di un aumento della pressione all'interno della testa;
- ha ricevuto un forte colpo alla testa (trauma cranico chiuso);
- è possibile che sviluppi una carenza di vitamina B<sub>12</sub> e/o folati e di bassi livelli di emoglobina, la proteina che trasporta l'ossigeno, nel sangue associata a ridotta formazione di globuli rossi (anemia megaloblastica).
- presenta una carenza di vitamina B<sub>12</sub> per cui non è stata ancora stabilita una terapia, se soffre di un particolare tipo di anemia, nota come anemia di Biermer, se soffre di un particolare tipo di malattia dell'intestino, nota come morbo di Crohn. presenta un difetto nella sintesi della metionina.
- manifesta una grave confusione mentale o altri segni di disturbi della conoscenza, che possono essere legati ad aumento della pressione all'interno della testa, che può essere aggravata da azoto protossido;
- le è già stato somministrato azoto protossido per un periodo di 24 ore.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Azoto protossido MEDICAIR se ha o ha avuto abuso di farmaci poiché c'è un rischio più alto di sviluppare dipendenza all'Azoto protossido se lo utilizza ripetutamente. Il suo medico deciderà se il trattamento con Azoto protossido sia possibile nel suo caso.

L'utilizzo ripetuto o a lungo termine di Azoto protossido può aumentare il rischio di carenza di vitamina B12 che può portare a danni del midollo osseo o del sistema nervoso. Il suo medico potrebbe iniziare esami del sangue prima e dopo il trattamento al fine di valutare le conseguenze della possibile carenza di vitamina B<sub>12</sub>.

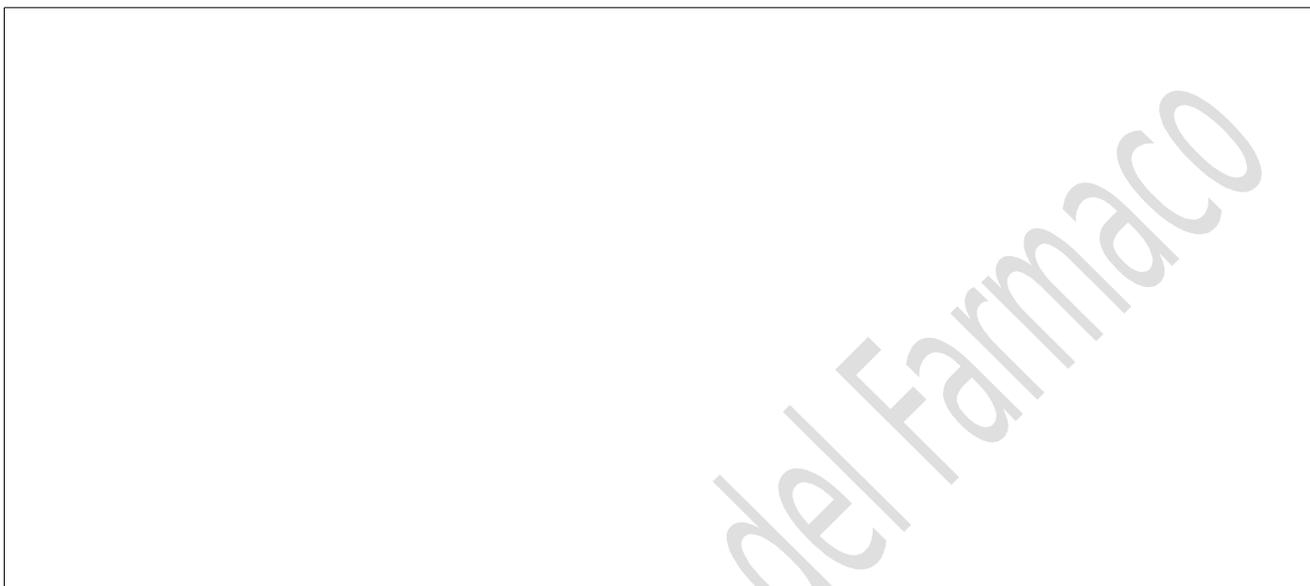
Il medico le somministrerà azoto protossido con cautela nelle seguenti situazioni:

- interventi di chirurgia al torace, per il pericolo di collasso di un polmone (pneumotorace), di espansione di bolle enfisematose e per il rischio di eliminazione della vasocostrizione iposica;
- presenza di versamenti di liquidi non eliminati delle vie aeree;
- interventi di endoscopia 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;
- bassi livelli di emoglobina, la proteina che trasporta l'ossigeno, nel sangue, dovuti ad un particolare tipo di anemia chiamata anemia falciforme;
- dopo un'iniezione intraoculare all'interno dell'occhio: è necessario far passare un periodo di tempo sufficiente, perché c'è il rischio di disturbi visivi.
- anestesia prolungata (per un tempo superiore a 6 ore); alto rischio di nausea e vomito
- nei pazienti trattati con bleomicina
- pazienti vegetariani
- se si trova al terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento")

Azoto protossido MEDICAIR può essere miscelato con aria, ossigeno per uso medicinale e altri tipi di anestetici per inalazione.

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

Azoto protossido MEDICAIR è un gas incolore con odore dolciastro poco avvertibile anche alle alte concentrazioni, più pesante dell'aria, che provoca soffocamento. Pur non essendo infiammabile, consente e accelera la combustione, pertanto è necessario seguire le seguenti indicazioni.



### **Altri medicinali e AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se sta assumendo:

- medicinali appartenenti al gruppo degli oppiacei, delle benzodiazepine, dei barbiturici e dei sedativi, utilizzati principalmente per trattare il dolore e i disturbi del sistema nervoso;
- anestetici somministrati per inalazione;
- warfarin, un medicinale utilizzato per impedire la formazione di coaguli nella circolazione del sangue;
- metotrexato, un medicinale antitumorale;
- nitroprussiato di sodio, un medicinale usato per abbassare in modo significativo la pressione sanguigna;
- medicinali appartenenti al gruppo chiamato miorilassanti depolarizzanti utilizzati per rilassare la muscolatura durante un'operazione chirurgica (per esempio succinilcolina) e miorilassanti non depolarizzanti.

### **Gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

L'utilizzo di Azoto protossido MEDICAIR è controindicato nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza.

Azoto protossido MEDICAIR può essere usato durante il terzo trimestre di gravidanza solo se il medico lo ritiene strettamente necessario.

Azoto protossido MEDICAIR può essere usato nel corso del parto.

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

#### Allattamento

Non è necessario interrompere l'allattamento, se le è stato somministrato Azoto protossido MEDICAIR per un breve intervallo di tempo.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari.**

Azoto protossido altera le capacità di intendere e volere e di movimento. **Eviti** di porsi alla guida dell'automobile, di utilizzare macchinari e di effettuare altre attività che richiedano particolare attenzione nelle 24 ore successive all'anestesia con Azoto protossido MEDICAIR.

Dopo somministrazione di Azoto protossido MEDICAIR per un breve intervallo di tempo al fine di ottenere il sollievo dal dolore, il medico la terrà sotto osservazione per verificare che siano scomparsi tutti gli effetti e che lei sia sufficientemente vigile da poter guidare veicoli o usare macchinari.

Agenzia Italiana del Farmaco

### 3. Come le verrà somministrato AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR

Questo medicinale le verrà somministrato seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Il medico deciderà se il medicinale può essere somministrato ed in quale dose, principalmente sulla base dei parametri clinici che indicano il suo stato di salute e tenendo conto della somministrazione contemporanea di altri medicinali anestetici per indurre lo stato di anestesia generale.

Il medico le somministrerà Azoto protossido MEDICAIR in combinazione con ossigeno attraverso una cannula inserita nella bocca o nel naso in sala operatoria e tramite una maschera aderente al viso o al naso in altri contesti di utilizzo. Lei potrà respirare spontaneamente o con l'aiuto di un respiratore (ventilazione assistita o meccanica).

Il personale medico la monitorerà fino alla fine della somministrazione e fino alla ripresa di conoscenza.

#### **Se le verrà somministrato più AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR di quanto dovuto**

È molto improbabile che le venga somministrato più Azoto protossido MEDICAIR di quanto dovuto poiché il suo medico o l'infermiere la monitoreranno durante il trattamento.

In caso di dosaggio eccessivo o di una esposizione per un lungo periodo ad Azoto protossido MEDICAIR si manifestano sempre disturbi neurologici dovuti alla tossicità del farmaco nei confronti della Vit. B<sub>12</sub>.

In generale, i sintomi che potrebbe manifestare sono:

- mal di testa,
- stordimento,
- confusione,
- debolezza,
- movimenti scoordinati,
- vertigini,
- perdita della memoria (amnesia),
- perdita delle capacità di comprensione o espressione linguistica (afasia),
- improvvisa e momentanea perdita di conoscenza, con alterazioni della circolazione e del respiro (sincope),
- alterazione del normale ritmo del cuore (aritmia),
- perdita di coscienza
- morte per soffocamento (asfissia).

#### Trattamento

Il medico provvederà a sospendere la somministrazione, mantenere aperte le vie aeree e fornire ossigenazione assistita.

Il medico dovrà avere sempre a disposizione il materiale idoneo a una rianimazione cardiopolmonare nei locali dove viene utilizzato Azoto protossido MEDICAIR.

Il medico terrà sotto controllo i parametri relativi alla presenza di ossigeno fino a quando avrà recuperato coscienza e non sarà più in carenza di ossigeno (ipossico).

Non esiste un antidoto specifico per azoto protossido.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se dovesse manifestare una delle seguenti reazioni, il medico **interromperà IMMEDIATAMENTE** il trattamento e stabilirà una terapia idonea:

- colorazione bluastra della pelle e delle mucose, provocata da un'insufficiente ossigenazione del sangue (cianosi) imprevista nel corso dell'anestesia o nella fase di induzione della anestesia

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza.

**Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):**

- nausea, vomito
- vertigini
- mal di testa, anche grave

**Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100):**

- gonfiore, aumento del volume di gas nell'intestino
- sensazione accentuata di benessere (euforia), dipendenza da azoto protossido
- sensazione di pressione all'orecchio medio, danni all'orecchio medio, rottura del timpano (membrana che delimita l'orecchio medio)
- bassi livelli di emoglobina (proteina che trasporta l'ossigeno nel sangue) associata a ridotta formazione di globuli rossi (grave anemia megaloblastica)
- diminuzione, anche grave, del numero di cellule del sangue, in particolare dei globuli bianchi (leucopenia, granulopenia/ agranulocitosi)

**Rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000):**

- malattie del midollo osseo (mielopatie)
- malattie dei nervi (polineuropatie)
- malattie della spina dorsale (degenerazioni subacute combinate)

**Molto rari (possono interessare fino a 1 paziente su 10.000):**

- disturbi del movimento, perdita completa dei movimenti degli arti superiori o inferiori (paraplegia), perdita incompleta dei movimenti degli arti superiori o inferiori (paraparesi), malattia caratterizzata da movimenti incontrollati del corpo e perdita di conoscenza (epilessia), aumento della pressione all'interno della testa, malattia del sistema nervoso periferico (neuropatia periferica), malattia del cervello (encefalopatia).
- disturbi della sensibilità, riflessi alterati, diminuzione del livello di coscienza, visione o percezione di cose che non esistono (allucinazioni), malattia mentale (patologia psicotica), confusione, ansia.
- aumento della pressione all'interno dell'occhio (ipertensione oculare), dolore all'occhio, occlusione dell'arteria della retina (arteria retinica), perdita della vista (cecità)
- alterazioni del normale ritmo del cuore (aritmie), cuore debole (insufficienza cardiaca)
- morte delle cellule del fegato (necrosi epatica)
- mal di testa grave a seguito di intervento chirurgico al cervello (sindrome da iperperfusione cerebrale), aumento della pressione in palloncini gonfiati
- carenza di vitamina B<sub>12</sub>, aumento della concentrazione nel sangue di omocisteina (iperomocisteinemia)
- debolezza muscolare, aumento improvviso e pericolosamente elevato della temperatura corporea (ipertermia maligna)
- difetti presenti alla nascita
- infertilità
- carenza di ossigeno nell'organismo (ipossia) per parecchi minuti dopo la fine della somministrazione di azoto protossido, collasso di un polmone (pneumotorace)
- diminuzione della pressione del sangue (ipotensione) con o senza riduzione di tutte le facoltà fisiche e mentali (shock)

**Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**

- danno alla trachea o in un qualsiasi altro palloncino gonfiato che viene usato per altre procedure (palloncini per l'occlusione dei vasi) a causa dell'aumento della pressione nella cuffia del tubo endotracheale
- dipendenza
- effetti sulla funzionalità nervosa, sensazione di intorpidimento e debolezza, solitamente alle gambe
- crisi epilettiche generalizzate

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sito web

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

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR

Conservare a temperatura non superiore a 50°C.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR

Il principio attivo è Azoto protossido 100%

### Descrizione dell'aspetto di AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR e contenuto della confezione

AZOTO PROTOSSIDO MEDICAIR è un gas incolore con odore dolciastro, confezionato in bombole (ogiva blu marcata con "N<sub>2</sub>O" oppure con "protossido d'azoto" e cilindro bianco) con valvola di chiusura e in contenitori criogenici fissi.

### Titolare della Autorizzazione all'immissione in commercio

MEDICAIR ITALIA S.r.l.

Via T. Tasso 29 – 20010 Pogliano Milanese (MI)

### Produttore

#### Bombole

Eurogas S.r.l. - Via Pradazzo, 22 - 26012 Castelleone (CR)

Medicair Italia srl- Via Torquato Tasso, 29 – 20010 Pogliano Milanese (MI)

#### Contenitori criogenici fissi

Eurogas S.r.l. - Via Pradazzo, 22 - 26012 Castelleone (CR)

Medicair Italia srl- Via Torquato Tasso, 29 – 20010 Pogliano Milanese (MI)

### Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

-----  
**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:**

### Precauzioni per l'uso

La frazione di ossigeno (FiO<sub>2</sub>) 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 (PaO<sub>2</sub>) oppure tramite pulsossimetria (saturazione arteriosa con l'ossigeno SpO<sub>2</sub>) 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 e di aumentare la frazione 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 O<sub>2</sub> al 100% invece che aria.

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 (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.

Azoto protossido non dovrebbe essere usato per periodi lunghi (ad esempio per sedazione in pazienti in terapia intensiva), per il rischio di potenziale alterazione delle funzioni della vitamina B<sub>12</sub> (cofattore della metionina-sintetasi). Azoto protossido altera il metabolismo della vitamina B<sub>12</sub> e dei folati, soprattutto in pazienti anziani. L'inibizione della metionina-sintasi contribuisce alla conversione dell'omocisteina a metionina. L'inibizione di questo enzima riduce la formazione della timidina, un importante componente del DNA. L'inibizione della metionina-sintasi può portare a difetti o a ridotta formazione della mielina, e quindi a danni al midollo spinale. Gli effetti sul DNA spiegano la possibile influenza negativa sulla emopoiesi e danni fetali osservati in esperimenti sugli animali.

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

La somministrazione di azoto protossido più di una volta ogni 4 giorni dovrebbe essere accompagnata dalla conta delle cellule del sangue con una valutazione di eventuali alterazioni megaloblastiche o cambiamenti dei globuli rossi e delle possibili ipersegmentazioni dei neutrofili.

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

- Chirurgia toracica, per il pericolo di pneumotorace, di espansione 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

## **Interazioni**

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 evitato 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 B<sub>12</sub> da parte di azoto protossido. Questo effetto scompare quando la sua somministrazione viene sospesa e viene introdotta una terapia concomitante a base di vitamina B<sub>12</sub>. L'inattivazione della vitamina B<sub>12</sub> da parte dell'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.

### **Avvertenze speciali**

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 materia 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 agnizione (scintilla, fiamma libera, ecc.)

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

### 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 prodotto 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.

La somministrazione o l'esposizione ripetuta all'Azoto protossido possono portare a dipendenza. Si deve prestare cautela all'esposizione professionale all'Azoto protossido negli operatori sanitari.

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

## **Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 nel 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.

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

Azoto protossido altera la funzione cognitiva e psicomotoria. Viene rapidamente eliminato dopo la somministrazione. Nonostante questo, come misura ulteriore di sicurezza, 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 conseguire 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.

### ***Dose, modo e tempo di somministrazione***

#### 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 ( $FiO_2 < 21\%$  v/v)

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

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 medicinale. La percentuale di azoto protossido può essere diminuita in linea con i parametri clinici e in considerazione del piano anestesiolgico 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 al paziente di azoto protossido come analgesico deve durare al massimo 1 ora e non deve essere ripetuta per più di 15 giorni consecutivi.

#### Modo di somministrazione – Regole generali

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 razionalmente 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 ( $FiO_2 < 21\%$  v/v)

A causa del rischio di perdita di coscienza e coma, qualora azoto protossido venga usato al di fuori della sala operatoria, la somministrazione a scopo analgesico accettabile solo in una miscela di ossigeno al 50% v/v. L'apparecchio usato deve rendere impossibile la somministrazione di miscele con concentrazioni di azoto protossido superiore 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 coscienza.

#### ***Istruzioni per l'impiego e la manipolazione***

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 contenitore (cilindro) pulito ed 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 cappello protettivo e il rivestimento termoretraibile 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 di 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 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. Deve essere garantita la ventilazione permanente del veicolo con 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 e chiudere la valvola della bombola) al fine di prevenire il rischio di danni
- Non forzare la valvola 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 apparecchi che potrebbero 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.

### **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, in coordinazione 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. B<sub>12</sub>.

Non esiste un antidoto specifico per azoto protossido.

### **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 Fabbriante. Si tratta di apparecchiature a pressione e quindi soggette alla Direttiva CE PED e/o al Decreto Ministeriale del 21/11/1972.

**Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente (v. anche Istruzioni per l'impiego e la manipolazione – Smaltimento).**

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*