**FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**AZOTO PROTOSSIDO AIR LIQUIDE SANITÀ, gas medicinale liquefatto**

**Categoria farmacoterapeutica**
Gas medicinali, anestetici generali

**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).

**Controindicazioni**
- Ipersensibilità al principio attivo.
- Dilatazione e/o ostruzione intestinale.
- Qualsiasi intervento chirurgico dove esista il rischio di embolia gassosa.
- Chirurgia dell'orecchio medio, per il rischio di seri danni a tutte le strutture di questo settore dell'orecchio.
- Malattie polmonari croniche gravi estese (enfisema, pneumotorace, ecc).
- Otite e sinusite.
- Primo e secondo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 6.6).
- 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, 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 $B_{12}$ e/o folati e di anemia megaloblastica.
- Pazienti con un deficit di vitamina $B_{12}$ non trattato, con anemia di Biermer, morbo di Crohn. Si può sviluppare una anemia megaloblastica dovuta all'interferenza dell'azoto protossido con la vitamina $B_{12}$; 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.

**Precauzioni per l'uso**
La frazione di ossigeno ($FiO_2$) 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 ($PaO_2$) oppure tramite pulsossimetria (saturazione arteriosa con l'ossigeno $SpO_2$) ed una valutazione dei parametri clinici. Bisogna stabilire la

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/11/2022
*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).*

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 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 $O_2$ 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.
Azoto protossido non dovrebbe essere usato per periodi lunghi (ad esempio per sedazione pazienti in terapia intensiva), per il rischio di potenziale alterazione delle funzioni della vitamina $B_{12}$ (cofattore della metionina-sintetasi). Azoto protossido altera il metabolismo della vitamina $B_{12}$ 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 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/11/2022
*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).*

- 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 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 $B_{12}$ da parte di azoto protossido. Questo effetto scompare quando la sua somministrazione viene sospesa e viene introdotta una terapia concomitante a base di vitamina $B_{12}$. L'inattivazione della vitamina $B_{12}$ 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.

**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 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.).
È possibile che si creino miscele esplosive con gas o vapori di gas anestetici infiammabili, anche in assenza di ossigeno.
<u>Per gli operatori</u>
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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/11/2022
*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).*

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.

**Gravidanza ed 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 anestesiologiche che implichino 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.

**Effetti sulla capacità di guidare autoveicoli o di utilizzare 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/11/2022
*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).*

supplemento di ossigeno medicinale. La percentuale di azoto protossido può essere diminuita in linea con i parametri clinici e in considerazione del piano anestesiologico 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.
È 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 ($FiO_2$ <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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/11/2022
*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).*

somministrazione e fino alla ripresa di conoscenza.

**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 cilindro pulito e asciutto ed 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 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 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/11/2022
*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).*

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.
- È 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.

**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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/11/2022
*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).*

disturbi neurologici dovuti alla tossicità del farmaco nei confronti della Vit. $B_{12}$.
Non esiste un antidoto specifico per azoto protossido.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/11/2022
*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).*

**Effetti indesiderati**
*Come tutti i medicinali, azoto protossido può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.*
La seguente convenzione è stata impiegata per la classificazione degli effetti indesiderati in termine di frequenza: molto comune ≥1/10, comune ≥ 1/100 e <1/10, non comune ≥1/1000 e <1/100, raro ≥ 1/10.000 e <1/1000, molto raro < 1/10.000.

Patologie gastrointestinali:
**comuni**: nausea e vomito.
**non comuni**: gonfiore, aumento del volume di gas nell'intestino.

Patologie del sistema nervoso:
**comuni**: vertigini, emicrania, cefalea.
**rari:** mielopatie, polineuropatie, degenerazioni subacute combinate della spina dorsale.
**molto rari**: disturbi del movimento, paraplegia, paraparesi, epilessia, aumento della pressione endocranica, neuropatia periferica, encefalopatia.

Disturbi psichiatrici:
**non comune**: euforia, dipendenza da azoto protossido.
**molto rari**: 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.

Patologia dell'orecchio e del labirinto:
**non comuni**: sensazione di pressione all'orecchio medio, danni all'orecchio medio, rottura del timpano.

Patologie del sistema emolinfopoietico:
**non comuni**: 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 rari**: ipertensione oculare, dolore all'occhio, occlusione dell'arteria retinica, cecità.

Patologie cardiache
**molto rari:** aritmia, insufficienza cardiaca.

Patologie epatobiliari
**molto rari:** necrosi epatica.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
**molto rari:** sindrome da iperperfusione cerebrale, aumento della pressione in palloncini gonfiati.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
**molto rari:** deficienza di vitamina B12, iperomocisteinemia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
**molto rari:** debolezza muscolare, ipertermia maligna.

Patologie congenite, familiari e genetiche
**molto rari:** anomalie congenite multiple (in personale medico e paramedico in seguito ad esposizione ripetuta).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/11/2022
*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).*

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
**molto rari**: infertilità (in personale medico e paramedico in seguito ad esposizione ripetuta).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
**molto rari:** ipossia (per parecchi minuti dopo la fine della somministrazione di azoto protossido), pneumotorace.

Patologie vascolari
**molto rari:** ipotensione, shock.

*Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.*

**SCADENZA E CONSERVAZIONE**
**Scadenza:** vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.
**Attenzione:** Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

**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.

**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'uso — Smaltimento).**

**Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini**

**Composizione**
**Principio attivo**: Azoto protossido 100%

**Forma farmaceutica e contenuto**
Gas medicinale liquefatto
AZOTO PROTOSSIDO AIR LIQUIDE SANITÀ è confezionato in bombole e pacchi bombola (ogiva blu marcata con "$N_20$" oppure con "protossido d'azoto" e cilindro bianco) con valvola di chiusura e in contenitori criogenici fissi.

**Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio**
Air Liquide Santè International, 75 Quais d'Qrsay 75007 - Parigi (Francia)

**Produttore**
*Bombole e pacchi bombola*
Air Liquide Sanità Service S.p.A. — Via Campobello, 7 bis — 00040 Pomezia (Roma)
Air Liquide Sanità Service S.p.A. — Via Lussemburgo, 17 — 37135 Verona

*Contenitori criogenici fissi*
Air Liquide Santè France — 7558 Rue du Grand Marais - 59500 Douai (Francia)
Eurogas S.r.l. — Via Pradazzo, 22 — 26012 Castelleone (CR)

**Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:**
*23 Giugno 2010*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/11/2022
*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).*