

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente e l'utilizzatore

INALOSSIN 400 ppm mol/mol gas medicinale compresso **INALOSSIN 800 ppm mol/mol gas medicinale compresso** azoto ossido

Legga attentamente questo foglio prima di usare 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 o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è INALOSSIN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare INALOSSIN
3. Come usare INALOSSIN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare INALOSSIN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è INALOSSIN e a cosa serve

INALOSSIN è un gas medicinale contenente azoto ossido. L'azoto è un elemento prodotto dalle cellule dell'organismo umano, che interviene in molti processi che avvengono all'interno del corpo, ad esempio favorisce la dilatazione dei vasi del sangue.

INALOSSIN è utilizzato per trattare:

- le difficoltà respiratorie del neonato (insufficienza respiratoria neonatale), anche associate alla presenza di pressione alta del sangue nei polmoni (ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN).
- le difficoltà respiratorie nei bambini e negli adulti, associate alla presenza di pressione alta del sangue nei polmoni (ipertensione polmonare da differente eziologia aumentando così la quantità di ossigeno circolante (miglioramento dell'ossigenazione).

INALOSSIN è somministrato solo negli ospedali da personale medico o da operatori sanitari esperti.

2. Cosa deve sapere prima di usare INALOSSIN

Non usi INALOSSIN se:

- è allergico al principio attivo o all'azoto (altro componente di questo medicinale);
- ha un problema al cuore chiamato disfunzione ventricolare sinistra;
- il neonato ha una circolazione anormale del sangue all'interno del cuore (shunt ematico da destra a sinistra o significativo shunt ematico da sinistra a destra);
- il neonato soffre di una malattia nota come favismo o malattia delle fave, che causa una diminuzione dei globuli rossi (deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi);

- la pressione alta del sangue nei polmoni (ipertensione polmonare) è causata da un aumento del flusso di sangue nei polmoni (iperafflusso polmonare);
- è in gravidanza o sta allattando con latte materno.

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico se:

- ha problemi al cuore ad esempio ha problemi al ventricolo del cuore o soffre di malattie che causano un passaggio di sangue dalla parte sinistra alla parte destra del cuore (shunt da sinistra a destra), aumentando la quantità di sangue che arriva ai polmoni (iperafflusso polmonare). In tali casi il medico eseguirà alcuni esami specifici, come ad esempio un'ecografia al cuore, prima di usare INALOSSIN.

Faccia attenzione con INALOSSIN

INALOSSIN contiene azoto ossido:

- l'azoto ossido può causare un aumento dei livelli nel sangue di una proteina chiamata metaemoglobina. Se questo si verifica, il sangue non è più in grado di trasportare ossigeno;
- l'azoto ossido a contatto con l'ossigeno può essere convertito in azoto diossido, un agente irritante per i bronchi e che può provocare lesione ai polmoni.

Durante il trattamento con INALOSSIN, il medico eseguirà regolarmente prelievi di sangue per valutare la metaemoglobina e controllerà il valore dell'azoto diossido: se tali parametri dovessero risultati alterati, il medico provvederà a modificare adeguatamente la terapia, riducendo la dose di INALOSSIN.

- L'ossido di azoto può avere un debole effetto sulle piastrine (componenti che contribuiscono alla coagulazione del sangue).

Durante il trattamento con INALOSSIN, il medico verificherà qualunque sintomo di sanguinamento o ematoma. In caso di rilevamento di segni o sintomi che possano essere associati a sanguinamento, informi immediatamente il medico.

Non è stato documentato alcun effetto dell'ossido di azoto inalato nei neonati con malformazioni dovute a diaframma incompleto, le cosiddette "ernie diaframmatiche congenite".

Nei neonati con malformazioni cardiache particolari, quelle che i medici chiamano "difetti cardiaci congeniti", l'ossido di azoto per inalazione può causare un peggioramento della circolazione.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia di INALOSSIN nei neonati prematuri con meno di 34 settimane di gestazione non è ancora stata determinata.

Altri medicinali e INALOSSIN

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, poiché alcuni farmaci possono interagire con INALOSSIN o aumentare il rischio di eventi avversi, anche gravi.

In particolare, informi il medico se sta assumendo:

- farmaci chiamati "donatori di azoto ossido" come ad esempio il nitroprussiato di sodio o la nitroglicerina, utilizzati per dilatare i vasi;

- farmaci che possono provocare metaemoglobina come ad esempio alchilnitriti, sulfamidici (un tipo di antibiotico), prilocaina (un tipo di anestetico locale usato per lenire il dolore);
- zaprinast o altri farmaci che dilatano i vasi del sangue;
- dipiridamolo, farmaco che influenza la coagulazione del sangue;
- sildenafil, farmaco usato nei disturbi dell'erezione;
- prostaciclina ed i suoi analoghi, farmaci che dilatano i vasi del sangue ed influenzano la coagulazione del sangue.

Gravidanza e allattamento

INALOSSIN non deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento. Se è in gravidanza, se sospetta una gravidanza o sta allattando con latte materno, informi il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non pertinente.

3. Come usare INALOSSIN

INALOSSIN le sarà somministrato da personale medico o da operatori sanitari esperti, che conoscono il

modo corretto di utilizzare questo medicinale. Il medico stabilirà la dose e la durata del trattamento in base alla gravità della sua malattia ed alla sua età.

La dose abituale di INALOSSIN va da 2 ppm (cioè parti per milione da inalare) fino ad un massimo di 20 ppm. Il medico utilizzerà la dose minima efficace, per il tempo necessario ad ottenere il miglioramento delle sue condizioni respiratorie.

Durante il trattamento con INALOSSIN, il medico eseguirà regolarmente prelievi di sangue per verificare il valore della metaemoglobina e controllerà la quantità di azoto diossido: se tali parametri dovessero risultare alterati, il medico provvederà a modificare adeguatamente la terapia, riducendo la dose di INALOSSIN (vedere paragrafo 2, "Faccia attenzione con INALOSSIN").

Modo di somministrazione

INALOSSIN è un medicinale che si somministra nei polmoni attraverso la bocca ed il naso (via inalatoria), ad esempio mediante una mascherina.

La somministrazione di INALOSSIN avviene tramite un particolare sistema, chiamato ventilazione meccanica, che somministra la quantità corretta di azoto ossido diluendo INALOSSIN con una miscela ossigeno/aria immediatamente prima della somministrazione. Il sistema di ventilazione meccanica è dotato di dispositivi che misurano costantemente la quantità di azoto ossido, ossigeno e di azoto diossido che sta inalando, per garantire la sicurezza della terapia.

In alcune situazioni cliniche, la somministrazione di azoto ossido è possibile mediante ventilazione CPAP (a pressione positiva continua). La quantità di azoto ossido inalata ha l'obiettivo di ottenere gli stessi effetti della ventilazione meccanica.

Se le viene somministrato più INALOSSIN di quanto si deve, il sangue non è più in grado di trasportare ossigeno (a causa di un aumento dei livelli di metaemoglobina); è possibile inoltre che si verifichino lesioni ai polmoni o

presenza di liquido (edema) nei polmoni (a causa di un aumento dei livelli di azoto diossido).

Se vengono usate dosi troppo elevate di INALOSSIN, il medico effettuerà esami del sangue e se necessario attuerà le misure adeguate a migliorare la capacità del sangue di trasportare ossigeno (trattamento sintomatico dei problemi di respirazione, somministrazione di medicinali come la vitamina C o il blu di metilene, trasfusione di sangue).

Se interrompe il trattamento con INALOSSIN

Il trattamento con INALOSSIN non deve essere interrotto improvvisamente. Se ciò dovesse accadere si potrebbe infatti verificare un abbassamento della concentrazione di ossigeno nel sangue e/o un aumento della pressione polmonare. Al termine del trattamento, il medico abbasserà lentamente (all'incirca ogni 30-60 minuti) la quantità di INALOSSIN somministrato, in modo che la circolazione nei polmoni possa riprendere regolarmente senza l'uso di INALOSSIN.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Informi il medico se durante la terapia con INALOSSIN verifica:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- diminuzione del numero delle piastrine nel sangue (trombocitopenia).

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- aumento dei livelli di zucchero (iperglicemia) o della bilirubina (iperbilirubinemia) nel sangue,
- diminuzione dei livelli di potassio nel sangue (ipocaliemia);
- diminuzione della pressione del sangue (ipotensione);
- diminuzione dell'aria presente all'interno dei polmoni (atelettasia);
- infiammazione del tessuto che si trova sotto la pelle (cellulite);
- presenza di sangue nelle urine (ematuria).

Effetti indesiderati non comune (possono interessare tra un paziente su 100 e un paziente su 1.000)

- aumento dei livelli nel sangue di una proteina chiamata metaemoglobina, con riduzione della capacità di trasporto dell'ossigeno.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

- bradicardia (frequenza cardiaca bassa) o livelli di ossigeno troppo bassi nel sangue (desaturazione di ossigeno/ipossipemia) quando si interrompe improvvisamente il trattamento;
- mal di testa (cefalea), capogiro, gola secca o mancanza di respiro (ipossia) o difficoltà di respirazione (dispnea) in seguito all'esposizione aerea ambientale accidentale all'ossido di azoto (ad es. a seguito di una perdita dalle apparecchiature o dalla bombola).

Informare immediatamente il personale se si rilevano emicranie quando ci si trova in prossimità del bambino sottoposto a terapia con INALOSSIN.

Se qualsiasi effetto indesiderato peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, anche dopo le sue dimissioni o del bambino, informi il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "<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 INALOSSIN

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

La conservazione delle bombole di INALOSSIN è a carico dell'ospedale.

La bombola deve essere protetta per evitare la rottura o la caduta e deve essere tenuta lontano da materiali infiammabili o combustibili e dall'umidità, protetta dalla pioggia e dall'esposizione alla luce solare diretta. Mantenere la bombola ad una temperatura compresa tra i - 10°C e + 50°C.

Le bombole devono essere assicurate in modo da essere tenute in posizione verticale e devono essere conservate in un'area ben ventilata, pulita e chiusa a chiave, riservata esclusivamente alla conservazione di gas medicinali.

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

Quando la bombola è vuota, non smaltirla. Le bombole vuote vengono raccolte dal fornitore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene INALOSSIN

Il principio attivo è: azoto ossido.

INALOSSIN 400 - 800 ppm mol/mol gas medicinale compresso contiene: 400 - 800 ppm mol/mol di azoto ossido.

L'altro componente è: azoto.

Descrizione dell'aspetto di INALOSSIN e contenuto della confezione

INALOSSIN 400 - 800 ppm mol/mol gas medicinale compresso è disponibile in bombole in alluminio da 2 - 5 - 10 - 20 litri, munite di valvola.

Una bombola di INALOSSIN da 2 litri eroga 0,3 m³ di gas alla pressione di 1 bar a 15°C

Una bombola di INALOSSIN da 5 litri eroga 0,75 m³ di gas alla pressione di 1 bar a 15°C

Una bombola di INALOSSIN da 10 litri eroga 1,5 m³ di gas alla pressione di 1 bar a 15°C

Una bombola di INALOSSIN da 20 litri eroga 3 m³ di gas alla pressione di 1 bar a 15°C

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Società Italiana Acetilene & Derivati "S.I.A.D." S.p.A. - Via S. Bernardino, 92 - Bergamo

Produttore

Società Italiana Acetilene & Derivati "S.I.A.D." S.p.A. - S.S. 525 del Brembo, 1 - Osio Sopra (Bergamo)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

INFORMAZIONI DESTINATE ESCLUSIVAMENTE AI MEDICI O AGLI OPERATORI SANITARI. PER MAGGIORI DETTAGLI, CONSULTARE IL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO.

Interruzione della terapia

La somministrazione di azoto ossido non deve essere interrotta repentinamente, onde evitare l'induzione di ipossiemia da rimbalzo (rebound) e/o il rischio di aumento della pressione arteriosa polmonare (PAP) e/o di peggioramento dell'ossigenazione del sangue (PaO₂). Un deterioramento dell'ossigenazione ed un aumento della PAP possono insorgere anche in pazienti senza una risposta evidente al trattamento.

Procedere con cautela alla cessazione graduale della terapia con azoto ossido. Nel caso di pazienti in trattamento con azoto ossido inalato, che richiedono ulteriori cure mediche con trasporto ad altro ospedale, si raccomanda di erogare azoto ossido inalato anche durante il trasporto. Il medico dovrebbe avere accesso ad un sistema di erogazione di riserva per azoto ossido accanto al letto del paziente.

Formazione di NO₂

L'NO₂ si forma rapidamente all'interno di miscele gassose contenenti azoto ossido e O₂ e in tal modo azoto ossido potrebbe causare infiammazione e lesioni a carico delle vie respiratorie. La dose di azoto ossido va ridotta se la concentrazione di NO₂ dovesse superare 0,5 ppm.

La prescrizione di azoto ossido deve essere soggetta alla supervisione di un esperto. La prescrizione va limitata alle sole unità che abbiano ricevuto adeguato addestramento nell'uso dei sistemi di erogazione per azoto ossido.

Somministrazione

Azoto ossido viene erogato al paziente tramite ventilazione meccanica, dopo diluizione con una miscela di ossigeno/aria, con l'ausilio di un sistema di erogazione per azoto ossido di tipo approvato (corredato da marchio CE). Prima dell'inizio della terapia, durante la preparazione, accertarsi che le impostazioni del dispositivo siano conformi alla concentrazione del gas nel cilindro. Il sistema utilizzato per la somministrazione deve permettere l'inalazione di una concentrazione stabile di azoto ossido, a prescindere dal ventilatore utilizzato. Inoltre è opportuno ridurre al minimo il tempo di contatto tra azoto ossido ed ossigeno nel circuito di inspirazione, per limitare

il rischio di formazione di sottoprodotti tossici di ossidazione del gas inalato (vedere paragrafo 4.4).

In presenza di ventilatori “a flusso continuo” (convenzionali o ad alta frequenza oscillatoria) raccomandati in neonatologia, azoto ossido può essere somministrato in flusso continuo nell’atto inspiratorio o nel tratto a Y, ed in ogni caso il più vicino possibile al paziente sotto l’umidificatore. Il flusso di un ventilatore continuo deve essere tale da limitare la formazione di sottoprodotti tossici. In presenza di ventilatori ad alto flusso sequenziale intermittente, il sistema di somministrazione di azoto ossido deve essere in grado di gestire la concentrazione di picco di gas.

Durante la fase inspiratoria si raccomanda la somministrazione sequenziale sincronizzata per evitare picchi di concentrazione di azoto ossido e l’effetto bolo indotto dalla continua somministrazione del gas.

In alcune situazioni cliniche, la somministrazione di azoto ossido è possibile mediante ventilazione CPAP (a pressione positiva continua). La quantità di azoto ossido inalata ha l’obiettivo di ottenere gli stessi effetti della ventilazione meccanica.

Evitare la somministrazione diretta intratracheale per ridurre al minimo le lesioni locali che possono insorgere con il contatto tra azoto ossido e la membrana mucosa.

Monitoraggio del trattamento

La concentrazione inspirata di azoto ossido deve essere misurata di continuo all’interno dell’atto inspiratorio del circuito vicino al paziente. È anche necessario misurare la concentrazione di azoto diossido (NO₂) e la FiO₂, al medesimo sito, utilizzando apparecchi di monitoraggio calibrati ed omologati con il marchio CE. Per la sicurezza del paziente si devono impostare appropriati allarmi per azoto ossido (± 2 ppm della dose prescritta), NO₂ (1 ppm) e FiO₂ ($\pm 0,05$). La pressione della bombola di azoto ossido deve essere visualizzata per consentire una pronta sostituzione senza interruzione della terapia. Bombole di riserva devono essere disponibili onde permettere la sollecita sostituzione e la terapia con azoto ossido deve essere disponibile per la ventilazione manuale, ad es. in caso di aspirazione, trasporto del paziente e rianimazione.

Nell’eventualità di guasto del sistema o di interruzione della corrente elettrica, è necessario disporre di un’alimentazione con batteria di riserva e di un sistema di erogazione di riserva per azoto ossido. L’alimentazione per gli apparecchi di monitoraggio deve essere indipendente dalla funzione del dispositivo di erogazione.

Il limite superiore di esposizione (esposizione media) ad azoto ossido da parte del personale, così come definito dalla legislazione per i lavoratori, è 25 ppm per 8 ore (30 mg/m³) nella maggior parte dei paesi del mondo, mentre il limite corrispondente per l’NO₂ è 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Addestramento per la somministrazione

Gli elementi fondamentali da trattare nell’addestramento del personale ospedaliero sono elencati qui sotto.

Predisposizione e collegamenti corretti

- Collegamenti alla bombola di gas e al circuito respiratorio del ventilatore del paziente.

Funzionamento

- Procedura con lista di controllo prima dell'uso (una serie di stadi necessari immediatamente prima di avviare la terapia in ciascun paziente, a garanzia del corretto funzionamento del sistema e dell'eliminazione di NO₂ dal sistema stesso).
- Impostazione del dispositivo in base alla corretta concentrazione di azoto ossido da somministrare.
 - Impostazione degli apparecchi di monitoraggio per NO, NO₂ e O₂, per i limiti di allarme di alto e basso livello.
- Uso del sistema di erogazione manuale di riserva.
- Procedure per la corretta sostituzione delle bombole di gas e per lo spurgo del sistema.
- Allarmi per la localizzazione dei guasti.
- Calibrazione degli apparecchi di monitoraggio per NO, NO₂ e O₂.
- Procedure per il controllo mensile del rendimento del sistema.

Monitoraggio della formazione di metaemoglobina (MetHb)

Dopo inalazione, i prodotti finali di azoto ossido ritrovati nella circolazione sistemica sono principalmente MetHb e nitrato.

È risaputo che i neonati e i lattanti presentano una minore attività della MetHb riduttasi rispetto agli adulti.

È opportuno controllare la concentrazione di metaemoglobina nel sangue dei pazienti trattati con azoto ossido entro un'ora dall'inizio della terapia con INALOSSIN, con l'ausilio di un analizzatore in grado di distinguere in modo affidabile l'emoglobina fetale dalla metaemoglobina. Per quanto sia insolito un aumento significativo della metaemoglobina quando il suo livello iniziale è basso, ciò dovrebbe comunque essere controllato prima del trattamento e poi regolarmente durante la somministrazione.

Se il livello di metaemoglobina supera il 2.5%, il dosaggio di azoto ossido deve essere ridotto. È anche possibile considerare la somministrazione di medicinali riducenti come il blu di metilene.

Malgrado sia insolito registrare aumenti significativi nei livelli di metaemoglobina se il primo livello è basso, è comunque prudente ripetere le misurazioni della metaemoglobina ogni giorno oppure ogni due giorni.

Negli adulti sottoposti ad intervento cardiocirurgico, il livello di metaemoglobina deve essere misurato entro un'ora dall'inizio della terapia di INALOSSIN. Se la frazione di metaemoglobina sale ad un livello che compromette potenzialmente l'arrivo adeguato dell'ossigeno, la dose di INALOSSIN deve essere ridotta e si può prendere in considerazione la somministrazione di medicinali riducenti, come il blu di metilene.

Monitoraggio della formazione di diossido di azoto (NO₂)

Immediatamente prima dell'erogazione a ciascun paziente, seguire la procedura corretta per eliminare l'NO₂ dal sistema. Mantenere ai minimi livelli possibili la concentrazione di NO₂ e in qualunque caso sempre <0,5 ppm. Se l'NO₂ risulta >0,5 ppm, esaminare il sistema di erogazione per escludere eventuali guasti, ritrarre l'analizzatore del NO₂ e ridurre se possibile la quantità di azoto ossido e/o FiO₂. Se si nota un cambiamento imprevisto nella concentrazione di azoto ossido, verificare che il sistema di erogazione non sia guasto e ritrarre l'analizzatore.

Interruzione graduale della terapia

Il trattamento con INALOSSIN non deve essere interrotto bruscamente onde evitare il rischio di effetto rebound. Può essere proposta la seguente tecnica di sospensione: ridurre la dose progressivamente di 1 ppm ogni 30 min - 1 ora, controllando costantemente la pressione arteriosa polmonare. Se a seguito della sospensione del trattamento si registra un aumento della pressione arteriosa polmonare, azoto ossido dovrà essere nuovamente somministrato a 5 ppm. Successivamente si potrà ripetere la procedura di sospensione. Il metodo descritto deve considerarsi valido indipendentemente dall'età del paziente.

Sovradosaggio

Un sovradosaggio di azoto ossido provoca un aumento dei livelli di metaemoglobina e NO₂. Un'alta concentrazione di NO₂ può causare lesioni polmonari acute e casi di edema polmonare sono stati registrati in seguito a somministrazione di elevate concentrazioni di azoto ossido. Gli aumenti di metaemoglobinemia riducono la capacità di erogazione di ossigeno della circolazione.

Negli studi clinici, i livelli di NO₂ > 3 ppm o i livelli di metaemoglobina > 7% sono stati trattati riducendo la dose di INALOSSIN, oppure interrompendo del tutto il trattamento con INALOSSIN.

Azioni da intraprendere in caso di sovradosaggio accidentale

- Trattamento sintomatico dei disturbi respiratori.
- In caso di metaemoglobinemia persistente, nonostante la riduzione o l'interruzione del trattamento, deve essere considerata l'iniezione intravenosa di vitamina C o di blu di metilene, o una trasfusione di sangue a seconda della condizione clinica del paziente.

Azioni da intraprendere in caso di massiccia inalazione dovuta a perdita accidentale

- Mantenere il paziente sotto osservazione medica per almeno 24 h in caso di disturbi respiratori, va somministrato un trattamento sintomatico.

In caso di metaemoglobinemia va somministrato un trattamento specifico (blu di metilene).

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Tutte le persone che manipolano bombole contenenti azoto ossido dovrebbero avere una conoscenza adeguata su:

- proprietà del gas;
- procedure operative corrette per la bombola;
- precauzioni e azioni da attivare in caso di emergenza.

Le bombole contenenti azoto ossido sono riservate esclusivamente a contenere/trasportare tale gas per inalazione, ad uso terapeutico.

Rispettare imperativamente le seguenti istruzioni:

- Leggere attentamente il manuale d'istruzione ed uso della bombola (confezione).
- Verificare che tutto il materiale sia in buono stato prima di usarlo.
- Fissare le bombole di gas saldamente con catene o lucchetti nello scaffale per mantenerle in posizione verticale (soprattutto le bombole più piccole) e prevenire eventuali cadute, proteggerle dagli urti e mantenerle a temperatura inferiore ai 50°C, assicurando un'adeguata ventilazione/aerazione dei locali dove viene utilizzato il prodotto. Le bombole devono essere munite di cappello chiuso o

a tulipano a protezione della valvola. Le bombole devono essere tenute con i rubinetti chiusi.

- Non aprire mai la valvola della bombola in modo brusco.
- Non maneggiare e non usare una bombola la cui valvola sia sprovvista di cappello a protezione della valvola stessa.
- Ad ogni nuovo uso, spurgare il flussometro/riduttore della pressione per tre volte usando azoto ossido.
- Manipolare il materiale con le mani pulite e asciutte.
- Sollevare e movimentare le bombole utilizzando esclusivamente l'apposito carrello, non sollevare la bombola prendendola dalla valvola.
- Utilizzare raccordi, tubi di collegamento o flessibili di raccordo specifici e compatibili.
- Si deve assolutamente prestare particolare attenzione anche al fissaggio di riduttori di pressione sulle bombole, tramite il loro avvvitamento, onde evitare i rischi di rotture accidentali o di sfilamenti del riduttore dalla filettatura della valvola.
- E' assolutamente vietato intervenire in qualunque modo sui raccordi delle bombole, sulle apparecchiature di erogazione ed i relativi accessori o componenti.
- Non tentare di riparare valvole/rubinetti difettosi. In tal caso la bombola va restituita al distributore/produttore.
- Non avvitare il riduttore di pressione/flussometro sulla filettatura della valvola forzando l'avvitatura con strumenti non idonei, altrimenti la guarnizione potrebbe rompersi, danneggiando così il dispositivo di erogazione.
- Evacuare all'esterno i gas esalati (evitando il loro accumulo in aree confinate in cui il gas si potrebbe accumulare). Prima dell'uso controllare che la stanza abbia un adeguato sistema di ventilazione per i gas nel caso si verificano incidenti o perdite accidentali.
- Poiché azoto ossido è incolore ed inodore, si raccomanda di usare un sistema di rilevazione in tutte le stanze nelle quali sia usato o conservato.
- Limiti di esposizione per il personale (vedere paragrafo 4.2).

Istruzioni generali per l'uso

1. Rimuovere il sigillo e il cappuccio di protezione della valvola d'uscita.
2. Assicurarci che il cappuccio sia messo da parte in modo da poterlo reinserire dopo l'uso.
3. Non rimuovere, danneggiare o gettare le etichette allegate alla bombola.
4. Assicurarci che alla bombola sia associato un regolatore/riduttore di pressione specifico per azoto ossido e il raccordo sia compatibile con quello della valvola della bombola.
5. Assicurarci che il raccordo sul regolatore/riduttore di pressione sia pulito.
6. Avvitare il regolatore/riduttore di pressione, usando una forza moderata e collegare le tubazioni sull'uscita del regolatore/riduttore di pressione. Collegare il misuratore di flusso.
7. Quando in uso, la valvola deve essere completamente aperta evitando di aprirla con forza. Quindi aprire la valvola della bombola lentamente e gradualmente (senza forzare) e controllare eventuali perdite. Nel caso vi siano perdite queste saranno rese evidenti da un sibilo. E' possibile usare acqua

saponata per porre in evidenza perdite modeste. Qualora la perdita abbia luogo tra l'uscita della valvola e il riduttore di pressione, rimuovere quest'ultimo e controllare la presenza di guarnizioni corrette e pulite. Eventualmente pulire le guarnizioni presenti e riconnettere il regolatore/ riduttore. Non utilizzare mai composti collanti o comunque adesivi per tamponare una perdita. Se la perdita persiste, etichettare la bombola descrivendo il problema riscontrato e restituirla al produttore.

ATTENZIONE

- Assicurarsi che nella bombola sia rimasta una quantità sufficiente di azoto ossido tale da garantire la completa somministrazione prescritta.
- Controllare che l'attacco del regolatore sia pulito e in buone condizioni prima di collegarlo alla valvola.
- Controllare che il regolatore di pressione sia correttamente serrato prima di aprire la valvola.
- Aprire gradualmente la valvola per evitare colpi di pressione.
- Non forzare rubinetti e valvole durante l'apertura e chiusura.
- Non tentare di aprire, né riparare valvole o riduttori difettosi.
- Non posizionarsi mai di fronte alla bocca di uscita del gas dal rubinetto/valvola, ma sempre sul lato opposto o lateralmente. Non esporsi né esporre il paziente al flusso diretto del gas.
- 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.
- Utilizzare solo bombole adatte per azoto ossido, mantenute alle previste pressioni e temperature di impiego, regolatori di pressione progettati per l'aria medicinale e dispositivi progettati per la somministrazione di aria medicinale.

Durante l'utilizzo

Quando le bombole di azoto ossido sono in uso assicurarsi che:

- siano usate solo come gas medicinali (non usare per scopi diversi da quelli stabiliti dal medico).
- siano trattate con cura senza movimenti violenti in modo da evitarne le cadute.
- siano ben fissate in posizione verticale ad un supporto.
- non sia consentito che marcature, etichettature o adesivi collegati siano alterati o rimossi.
- non vengano usate in vicinanza di persone che fumano o vicino a fonti di calore.

Dopo l'uso

Quando la bombola di azoto ossido è vuota assicurarsi che:

- le valvole siano chiuse manualmente senza forzare, usando solo una forza moderata per chiudere la valvola.
- il regolatore di pressione e/o la connessione sia depressurizzata.
- venga rimesso il cappuccio sopra le valvole, alloggiandolo nella propria sede.
- le bombole vuote con le valvole chiuse e il cappuccio di protezione siano collocate in una apposita area di stoccaggio prima della loro restituzione al produttore.

Smaltimento

Si raccomanda di non smaltire come rifiuto le bombole di azoto ossido. Non scaricare in fogne, scantinati o scavi dove l'accumulo può essere pericoloso. Non eliminare la bombola di gas vuota poiché le bombole vuote verranno prelevate dal fornitore.

Le bombole devono essere restituite al fornitore con una leggera presenza di gas residuo (la presenza di una pressione residua previene la contaminazione della bombola).

Eventuali residui di prodotto medicinale non utilizzato presenti nella bombola a pressione saranno eliminati, tramite apposite procedure, dalla società che provvederà al successivo riempimento della stessa bombola.

Se per motivi di sicurezza una bombola deve essere svuotata dopo l'uso, il gas dovrebbe essere eliminato in atmosfera in area ben ventilata.

Contattare il fornitore se sono necessarie ulteriori informazioni sullo svuotamento delle bombole.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Provvedimenti antincendio

In caso di possibilità di coinvolgimento in un incendio:

- Rimuovere le bombole dal luogo che potrebbe essere interessato dall'incendio.
- Chiudere le valvole della bombola per impedire il flusso del gas.
- Spostare le bombole lontane dalla fonte di calore.

In caso di coinvolgimento in un incendio:

- Rimuovere immediatamente le bombole allontanandole dalla fonte di calore. Se ciò non è possibile, raffreddarle con acqua restando in una posizione sicura; rimuovere le bombole solo successivamente quando sono a temperatura ambiente.
- Tutti i tipi di estintori possono essere utilizzati in caso di incendio che coinvolga bombole di gas medicinale. Non vi sono prodotti di combustione tossici liberati dal gas medicinale.

Provvedimenti nel caso di apertura accidentale

Chiudere la valvola della bombola.

Trasporto delle bombole

Le bombole devono essere trasportate utilizzando attrezzature appropriate per proteggerle dai rischi di urti e di caduta (es. carrello dotato di catene, barriere o anelli).

Si deve assolutamente prestare particolare attenzione che non ci siano perdite e le bombole abbiano le valvole ben chiuse.

Durante il trasporto su veicoli le bombole devono essere fissate saldamente, preferibilmente in posizione verticale, in una zona separata dalla cabina del guidatore. Devono essere garantiti la ventilazione permanente del veicolo e il divieto di fumare.

Assicurarsi che il guidatore conosca le condizioni di pericolo del carico e sappia cosa fare in caso di incidenti o di emergenza. È consigliabile fornire al guidatore istruzioni scritte che spieghino in dettaglio le azioni da intraprendere in caso di incidente o di emergenza.

Incompatibilità

Tutti gli apparecchi, compresi connettori, tubi e circuiti, usati nell'erogazione di azoto ossido, devono essere realizzati in materiali compatibili con il gas. Dal punto di vista della corrosione il sistema di erogazione può essere ripartito in due diverse zone:

1) dalla valvola della bombola all'umidificatore (gas secco)

2) dall'umidificatore al punto di efflusso (gas umido che può contenere NO₂).

I test mostrano che è possibile usare azoto ossido "secco" con gran parte dei materiali. Tuttavia, la presenza di azoto diossido e di umidità crea un'atmosfera aggressiva. Pertanto, tra i materiali metallici da costruzione, si consiglia esclusivamente l'acciaio inossidabile.

I polimeri esaminati e risultati idonei per l'uso nei sistemi di somministrazione per azoto ossido includono polietilene (PE) e polipropilene (PP).

Non usare gomma butile, poliammide o poliuretano.

Si sono utilizzati estesamente politrifluorocloroetilene, copolimero di esafluoropropene-vinilidene e politetrafluoroetilene, insieme ad azoto ossido puro e ad altri gas corrosivi. Questi materiali venivano considerati inerti al punto tale da non richiedere alcun test.

Conservazione

Osservare tutte le regole pertinenti all'uso e alla movimentazione delle bombole sotto pressione.

Conservare le bombole a temperature comprese tra -10°C e 50°C, in ambienti ben ventilati, illuminati con fonte di luce fredda e attrezzati con gli opportuni sistemi di emergenza, in posizione verticale con le valvole chiuse, protette da pioggia, intemperie, dall'esposizione alla luce solare diretta, lontano da fonti di calore o di ignizione (comprese cariche elettrostatiche) e materiale combustibile.

I recipienti vuoti o che contengono altri tipi di gas devono essere conservati separatamente.

Le bombole devono essere utilizzate in modo che le bombole con data di riempimento precedente vengano usate prima.

Proteggere le bombole di gas da urti, caduta, ossidazione e materiali infiammabili, umidità, sorgenti di calore o di accensione.

Conservazione nel reparto di farmacia

Conservare le bombole in un luogo aerato, pulito e chiuso a chiave, riservato esclusivamente alla conservazione di gas medicinali. All'interno di questo locale, assegnare un'area separata per la conservazione delle bombole di azoto ossido.

Conservazione nel reparto di medicina

Collocare la bombola in un sito attrezzato, con materiale appropriato onde tenere la bombola in posizione verticale.

Trasporto delle bombole di gas

Trasportare le bombole di gas con attrezzi appropriati, onde proteggerle dal rischio di urti e cadute. Durante i trasferimenti intra-ospedalieri o extraospedalieri dei pazienti trattati con azoto ossido, fissare le bombole saldamente in modo da tenerle in posizione verticale. Prestare particolare attenzione anche alla messa in sicurezza del regolatore/riduttore della pressione per escludere il rischio di guasti accidentali.