

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INALOSSIN 400 ppm mol/mol gas medicinale compresso
INALOSSIN 800 ppm mol/mol gas medicinale compresso

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

INALOSSIN 400 ppm mol/mol gas medicinale compresso
Ogni bombola contiene:

- principio attivo: azoto ossido 400 ppm mol/mol

INALOSSIN 800 ppm mol/mol gas medicinale compresso
Ogni bombola contiene:

- principio attivo: azoto ossido 800 ppm mol/mol

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Gas medicinale compresso.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Insufficienza respiratoria neonatale.

Ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN).

Miglioramento dell'ossigenazione e trattamento dell'ipertensione polmonare da differente eziologia in adulti e bambini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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 ossido di azoto.

Dosaggio

Il dosaggio è determinato dalla condizione clinica del paziente (gravità della patologia) e dell'età (neonato, bambino, adulto). L'intervallo raccomandato va da 2 a 20 ppm; il principio della minima dose efficace deve valere come regola per limitare gli effetti tossici della somministrazione di ossido di azoto.

È opportuno non superare i 20 ppm.

Durata del trattamento

La durata del trattamento è funzione della patologia, della popolazione trattata e del rimodellamento della circolazione polmonare.

Interruzione graduale della terapia

Il trattamento con INALOSSIN non deve essere interrotto bruscamente onde evitare il rischio di effetto rebound (vedere paragrafo 4.4). 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.

Modo di somministrazione

L'ossido di azoto 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'arto 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. Bombe 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 reductasi 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 biossido 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.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e misure di sicurezza per l'utilizzo delle bombole di azoto ossido

Per le istruzioni vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo e/o all'eccipiente elencato nel paragrafo 6.1.

Disfunzione ventricolare sinistra.

Tutte le forme di ipertensione arteriosa polmonare dovute ad iperafflusso polmonare.

Neonati che dipendono da uno shunt ematico da destra a sinistra o da significativo shunt da sinistra a destra.

Neonati con deficit della G6PD.

Gravidanza ed allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Risposta inadeguata

Se si ritiene che dopo 4-6 ore dall'inizio della somministrazione di INALOSSIN la risposta clinica sia inadeguata, considerare quanto segue.

Nel caso dei pazienti da trasferire ad un altro ospedale, per prevenire il peggioramento delle loro condizioni con l'interruzione acuta di INALOSSIN, la disponibilità di azoto ossido durante il trasporto deve essere garantita. Il

trattamento di soccorso, incluso il Respiratore Extracorporeo a Membrana (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO) ove disponibile, deve essere considerato in presenza di continuo deterioramento o mancato miglioramento, come definito dai criteri basati sulle circostanze locali.

Popolazioni di pazienti particolari

Nei trial clinici non è stata dimostrata alcuna efficacia nell'uso di azoto ossido inalato per i pazienti con ernia congenita del diaframma.

Il trattamento con azoto ossido può aggravare l'insufficienza cardiaca in una situazione con shunt da sinistra a destra. Questo è dovuto all' indesiderata vasodilatazione polmonare causata dall'inalazione di azoto ossido, risultante in un ulteriore aumento dell'iperperfusione polmonare preesistente e causando così potenziale insufficienza anterograda o retrograda. Prima di somministrare azoto ossido si raccomanda pertanto di eseguire un esame ecocardiografico dell'emodinamica centrale oppure di cateterizzare l'arteria polmonare.

L'ossido di azoto inalato deve essere usato con attenzione nei pazienti con difetti cardiaci complessi, dove la pressione elevata nell'arteria polmonare è importante per il mantenimento della circolazione.

L'ossido di azoto inalato deve inoltre essere usato con attenzione nei pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa ed elevata pressione capillare polmonare del cuneo (PCWP) dato il maggiore rischio di sviluppare insufficienza cardiaca (per es. edema polmonare).

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 (PaO_2). 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 metaemoglobina

Una grande quantità di azoto ossido viene assorbita per via sistemica. I prodotti finali di azoto ossido che entrano nella circolazione sistemica sono prevalentemente la metaemoglobina ed il nitrato. Le concentrazioni di metaemoglobina nel sangue vanno monitorate (vedere paragrafo 4.2).

Formazione di NO_2

L' NO_2 si forma rapidamente all'interno di miscele gassose contenenti azoto ossido e O_2 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 NO_2 dovesse superare 0,5 ppm.

Effetti sulle piastrine

È stato dimostrato negli animali che azoto ossido può interagire con l'emostasi, e quindi aumentare il tempo di sanguinamento. I dati tratti da pazienti adulti sono contraddittori e non è stato dimostrato alcun aumento delle complicanze emorragiche in studi randomizzati e controllati effettuati su neonati a termine e prematuri affetti da insufficienza respiratoria ipossica.

Durante la somministrazione di INALOSSIN per più di 24 ore a pazienti con anomalie funzionali o quantitative delle piastrine, un basso fattore di coagulazione o sottoposti a trattamenti anticoagulanti, è raccomandato il monitoraggio regolare dell'emostasi e la misurazione del tempo di sanguinamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione, ma sulla base dei dati disponibili un'interazione clinicamente significativa con altri medicinali utilizzati nel trattamento dell'insufficienza respiratoria ipossica non può essere esclusa.

Vi è la possibilità di un effetto aggiuntivo di azoto ossido nell'aumentare il rischio della metaemoglobinemia, nel caso dei composti che "donano" azoto ossido, compresi il nitroprussiato di sodio e la nitroglicerina.

Inalossin è stato somministrato in modo sicuro insieme a tolazolina, dopamina, dobutamina, steroidi, surfattanti e ventilazione ad alta frequenza.

Studi sperimentali suggeriscono che azoto ossido ed azoto diossido possono reagire chimicamente con il surfattante e/o con le proteine surfattanti, senza chiare conseguenze cliniche.

Il rischio di produzione di metaemoglobina aumenta in caso di concomitante somministrazione di azoto ossido e farmaci generanti metaemoglobina (es. alchinitrati e sulfonamidi, prilocaina). Pertanto, le sostanze che aumentano i livelli di metaemoglobina devono essere utilizzate con cautela durante la terapia con azoto ossido. La prilocaina, somministrata per via orale, parenterale o topica, può provocare metaemoglobinemia. Si raccomanda dunque cautela quando azoto ossido viene somministrato contemporaneamente a farmaci contenenti prilocaina.

È stata suggerita una possibile sinergia tra gli effetti antiaggreganti sulle piastrine di azoto ossido e della prostaciclina ed i suoi analoghi, ma ciò non è stato dimostrato clinicamente.

L'uso combinato con altri vasodilatatori (per es. sildenafil) non è stato ampiamente studiato. Numerosi studi concernenti la concomitante somministrazione di azoto ossido ed altre sostanze attive quali zaprinast, dipiridamolo, sildenafil, dimostrano che tale associazione potenzia gli effetti vasodilatatori di azoto ossido sia in modelli animali che umani. I dati disponibili suggeriscono effetti aggiuntivi su circolazione centrale, pressione arteriosa polmonare e prestazioni del ventricolo destro. L'associazione di azoto ossido per inalazione con altri vasodilatatori agenti sui sistemi GMP ciclico o AMP ciclico, deve essere fatta con cautela.

In presenza di ossigeno, azoto ossido viene rapidamente ossidato in derivati che sono tossici per l'epitelio bronchiale e la membrana alveolo-capillare. L'NO₂ è il composto principale che viene formato e può causare infiammazione e danni alle vie aeree. Sono anche presenti risultati sugli animali che suggeriscono un incremento della suscettibilità alle infezioni delle vie aeree nell'esposizione a livelli ridotti di NO₂. Durante il trattamento con azoto ossido la concentrazione di NO₂ deve essere < 0,5 ppm nel range posologico di azoto ossido (2-20 ppm). Se in qualsiasi momento la concentrazione di NO₂ supera 1 ppm, occorre ridurre immediatamente la dose azoto ossido (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di azoto ossido in donne in gravidanza.

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Non è noto se l'azoto ossido venga escreto nel latte umano.

Evitare l'esposizione passiva ad azoto ossido negli esseri umani durante la gravidanza e l'allattamento.

Non sono stati effettuati studi di fertilità.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La sospensione repentina della somministrazione di azoto ossido per inalazione può causare reazioni di rebound, diminuzione dell'ossigenazione e incremento della pressione centrale, con conseguente diminuzione della pressione sanguigna sistemica.

La reazione di rebound è la reazione avversa più comunemente correlata all'uso clinico di INALOSSIN; può essere osservata sia nel primo periodo sia in tempi più avanzati della terapia.

In uno studio clinico con azoto ossido i gruppi di trattamento erano simili nell'insorgenza e la severità di emorragia intracranica, emorragia di IV grado, leucomalacia periventricolare, infarto cerebrale, convulsioni necessitanti terapia anticonvulsiva, emorragia polmonare o gastrointestinale.

I neonati hanno un'attività ridotta della MetHb-riduttasi e sono pertanto esposti ad un rischio maggiore di sviluppare metaemoglobinemia. Si è osservata una insorgenza di metaemoglobina superiore al 5% nonostante la somministrazione di una concentrazione appropriata di azoto ossido. Il rischio di metaemoglobinemia aumenta in caso di deficit della G6PD e metaemoglobina riduttasi.

A seguito della somministrazione repentina della terapia con azoto ossido sono stati registrati fenomeni di rimbalzo (rebound) con aumento della

vasocostrizione polmonare ed ipossiemia in grado di scatenare rapidamente un collasso cardiopolmonare.

Deve essere considerato un aumento della FiO₂ e/o un riavvio della terapia con azoto ossido.

Azoto diossido (NO₂) si forma rapidamente in miscele gassose contenenti azoto ossido ed ossigeno (O₂) che possono causare una reazione infiammatoria e lesioni a carico delle vie respiratorie. Dati ottenuti da studi su animali suggeriscono una maggiore suscettibilità alle infezioni delle vie respiratorie con l'esposizione a bassi livelli di NO₂.

È possibile un aumento del tempo di sanguinamento, dovuto alla inibizione della aggregazione piastrinica.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella sottostante riporta:

- le reazioni avverse (ADR) segnalate con l'uso di azoto ossido e derivate dalla sperimentazione su 212 neonati o dall'esperienza post-marketing nei neonati (<1 mese di età);
- ulteriori effetti indesiderati di azoto ossido, ottenuti sulla base di dati provenienti dagli studi clinici e dalla considerevole esperienza post-marketing.

La frequenza riportata è categorizzata secondo la seguente molto comune (≥ 1/10), comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), non comune (da ≥1/1000 a < 1/100), raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1000), molto raro (< 1/10.000) non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Patologie del sistema emolinfocitario	Trombocitopenia ^a	-	Metemoglobinemia ^a	-	-	-
Patologie cardiache	-	-	-	-	-	Bradycardia ^b (in seguito all'interruzione improvvisa)
Patologie vascolari	-	Ipotensione ^{a,b} , ^a	-	-	-	-
Patologie respiratorie, toraciche e	-	Atelettasia ^a	-	-	-	Ipossia ^{b,d} Dispnea ^c Fastidio al torace ^c Gola secca ^c
Patologie del sistema	-	-	-	-	-	Cefalea ^c Capogiri ^c
Disturbi del metabolismo	-	Iperglicemia ^a , ^b Ipercaliemia ^{a,b}	-	-	-	-

Patologie epatobiliari	-	iperbilirubinemia ^{a,b}	-	-	-	-
Patologie della cute	-	cellulite ^{a,b}	-	-	-	-
Patologie renali e urinarie	-	ematuria ^{a,b}	-	-	-	-

- a. Individuata nella sperimentazione clinica
- b. Individuata nell'esperienza post-marketing
- c. Individuata nell'esperienza post-marketing, riscontrata da personale sanitario in seguito all'esposizione accidentale
- d. Dati di sorveglianza di sicurezza post-marketing (PMSS), effetti associati ad interruzione improvvisa del medicinale, e/o danni nel sistema di trasporto del gas. A seguito di un'improvvisa interruzione della terapia con ossido di azoto sono state descritte reazioni di rebound quali vasocostrizione polmonare intensificata ed ipossia, che provocano collasso cardiovascolare.

Descrizione di reazioni indesiderate selezionate

La terapia con ossido di azoto per inalazione può causare un aumento della metaemoglobina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>".

4.9 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).

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione ATC: R07AX01 - categoria farmaco terapeutica: altri preparati per il sistema respiratorio

Azoto ossido è prodotto da numerose cellule presenti nell'organismo, comprese quelle dell'endotelio vascolare.

Esso induce il rilassamento della muscolatura vascolare con conseguente vasodilatazione legandosi alla frazione ematinica della guanilatociclasicitosolica.

Ciò provoca l'attivazione della guanilatociclasasi ed un aumento dei livelli intracellulari di guanosina 3',5' monofosfato ciclico (GMPc). Un aumento della GMPc intrapiastrinica può essere responsabile dell'aggregazione piastrinica. Azoto ossido esercita una azione selettiva sulla circolazione arteriosa polmonare a causa della sua brevissima emivita. L'emoglobina che circola in prossimità del suo punto di fusione attraverso la membrana alveolo capillare è responsabile della sua disattivazione.

Azoto ossido induce una riduzione della resistenza vascolare polmonare ed è efficace solo in presenza di una esistente vasocostrizione nell'area ventilata del polmone. Migliora l'ossigenazione arteriosa redistribuendo il flusso sanguigno polmonare dalle aree non ventilate del polmone con basso rapporto ventilazione/perfusione (V/Q) verso le aree ventilate, riducendo conseguentemente l'effetto dello shunt. L'effetto di azoto ossido dipende dall'assunzione alveolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Azoto ossido viene diffuso per via sistemica. La maggior parte attraversa la membrana alveolo capillare e si combina con l'emoglobina con una saturazione per l'ossigeno tra il 60% e il 100%. A tale livello di saturazione di ossigeno, azoto ossido si unisce prevalentemente all'ossiemoglobina per produrre metaemoglobina e nitrati. Quando la saturazione dell'ossigeno è bassa, azoto ossido si fissa alla desossiemoglobina per formare un composto intermedio, la nitrosiemoglobina, che in presenza di ossigeno si decompone in ossidi di azoto e metaemoglobina.

Azoto ossido reagisce con l'ossigeno e l'acqua formando azoto diossido ed il nitrito, che interagisce con l'ossiemoglobina per formare metaemoglobina e nitrato. Quindi la metaemoglobina e i nitrati sono i principali metaboliti di azoto ossido che si trovano nella circolazione sistemica.

I nitrati vengono eliminati prevalentemente con le urine mentre la metaemoglobina viene metabolizzata in emoglobina nel giro di alcune ore dalle

reduttasi endogene. I nitrati escreti con le urine rappresentano oltre il 70% della dose inalata di azoto ossido.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta in singola dose hanno dimostrato che l'inalazione di 1500 ppm nei ratti per un periodo superiore a 16 minuti e di 320 ppm nei topi per un periodo superiore alle 8 ore determina la morte del 50% degli animali. Gli studi di tossicità a dose ripetuta con azoto ossido hanno dimostrato anomalie della funzionalità polmonare che farebbe presupporre un aumento della metaemoglobinemia, che costituisce un marcatore biologico di tossicità per azoto ossido. Inoltre l'inalazione di 10 ppm di azoto ossido per 2 ore al giorno, 5 giorni alla settimana, su un periodo di 5-30 settimane ha prodotto lesioni da enfisema nei topi.

Non sono stati rilevati eventi mortali tra i topi sottoposti ad una esposizione di 10 ppm per un periodo di 6-14 mesi o di 2,4 ppm per tutta la vita. Nei ratti la dose senza evento avverso rilevabile (NOAEL) per una esposizione di 6 ore al giorno per un periodo di 27 giorni (dal secondo giorno di vita fino alla dissuefazione), è di 100 ppm. Nello studio, l'esposizione dei ratti neonati/giovani ed adulti a 100 ppm di NO non ha dimostrato alcuna rilevante tossicità sullo sviluppo postnatale, compresa la capacità riproduttiva. Non sono stati realizzati studi sulla tossicità riproduttiva. Una serie di test di genotossicità ha dimostrato il potenziale mutageno di azoto ossido in alcuni sistemi di test in vitro e nessun effetto clastogenico nel sistema in vivo.

Le proprietà mutageniche del gas sembrano essere parte correlate al perossinitrato e la deaminazione dell'acido desossiribonucleico indotto dall'effetto di azoto ossido sulla cellula target. Non sono stati condotti studi sul potenziale cancerogeno.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Azoto

6.2 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.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la 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.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

INALOSSIN è confezionato in bombole allo stato di gas compresso in lega di alluminio, provviste di valvole di intercettazione ed erogazione per il collegamento ad un riduttore di pressione.

La capacità delle bombole è di 2, 5, 10 e 20 litri nei dosaggi di 400 ppm mol/mol e 800 ppm mol/mol.

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

Le bombole contenenti azoto ossido adibite all'uso medicinale presentano una identificazione cromatica esterna convenzionalmente caratterizzata dall'avere il corpo dipinto di bianco ed ogiva turchese.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento 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 cappellotto 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 cappellotto 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 avvitamento, onde evitare i rischi di rotture accidentali o di sfilamenti del riduttore dalla filettatura della valvola.
- È 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/flussosimetro 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. Assicursi 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. Assicursi 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. Assicursi 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 esporre 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.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INALOSSIN 400 ppm mol/mol gas medicinale compresso - bombola in alluminio con valvola Vi da 2 Litri

AIC 040635070

INALOSSIN 400 ppm mol/mol gas medicinale compresso - bombola in alluminio con valvola Vi da 5 Litri

AIC 040635017

INALOSSIN 400 ppm mol/mol gas medicinale compresso - bombola in alluminio con valvola Vi da 10 litri

AIC 040635029

INALOSSIN 400 ppm mol/mol gas medicinale compresso - bombola in alluminio con valvola Vi da 20 litri

AIC 040635031

INALOSSIN 800 ppm mol/mol gas medicinale compresso - bombola in alluminio con valvola Vi da 2 Litri

AIC040635082

INALOSSIN 800 ppm mol/mol gas medicinale compresso - bombola in alluminio con valvola Vi da 5 Litri

AIC 040635043

INALOSSIN 800 ppm mol/mol gas medicinale compresso - bombola in alluminio con valvola Vi da 10 Litri

AIC 040635056

INALOSSIN 800 ppm mol/mol gas medicinale compresso - bombola in alluminio con valvola Vi da 20 Litri

AIC 040635068

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Settembre 2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO