

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE-DEL MEDICINALE

Ninoxan 50%/50%, gas medicinale, compresso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bombola contiene: Protossido di azoto (N₂O medicinale) 50% v/v e Ossigeno (O₂ medicinale) 50% v/v – 170 bar (15°C).

3. FORMA FARMACEUTICA

Gas medicinale, compresso. Gas incolore e inodore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ninoxan è indicato per il trattamento delle condizioni dolorose di breve durata e di intensità lieve e moderata quando è richiesta un'azione analgesica rapida e di durata limitata.

Ninoxan è indicato nei bambini di età superiore a 1 mese, negli adolescenti e negli adulti.

4.2. Posologia e modalità di somministrazione

Quando si lavora con il protossido di azoto si devono adottare speciali precauzioni. Il protossido di azoto deve essere somministrato in ottemperanza alle linee guida nazionali.

Posologia

La somministrazione di Ninoxan dovrebbe iniziare poco prima dell'effetto analgesico voluto. L'effetto analgesico è evidente dopo 4-5 inalazioni e raggiunge la massima efficacia in 2-3 minuti. La somministrazione di Ninoxan dovrebbe continuare per tutta la durata del processo doloroso, o fino a quando si desidera ottenere l'effetto analgesico. Dopo l'interruzione della somministrazione/inalazione, l'effetto svanisce rapidamente nel giro di pochi minuti.

Popolazione Pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ninoxan nei bambini di età inferiore ad 1 mese non è stata stabilita.

Modo di Somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 04/01/2022

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).

Ninoxan è somministrato per via inalatoria mediante maschera facciale in pazienti con respiro spontaneo. La somministrazione di Ninoxan è regolata dal respiro del paziente. Tenendo la maschera ermeticamente intorno alla bocca ed al naso e respirando attraverso la maschera, si apre una “valvola on demand” ed il Ninoxan viene erogato dalla bombola e somministrato al paziente attraverso le vie aeree. L’assorbimento avviene nei polmoni.

Per ridurre il rischio di inalazione associata alla combinazione tra effetto sedativo ed aumentato rischio di nausea e vomito (vedere sezione 4.4), dovrebbero essere seguite le linee guida nazionali per il digiuno prima di procedure anestesologiche.

In odontoiatria, è raccomandato l’uso di una maschera doppia; in alternativa, è utilizzata una maschera nasale oppure una maschera oro-nasale con sistema di evacuazione/ventilazione adeguato.

Non è raccomandata la somministrazione attraverso tubo endotracheale. Se il Ninoxan è utilizzato in pazienti che respirano attraverso un tubo endotracheale, l’utilizzo deve essere effettuato solo da personale sanitario competente specializzato in anestesia.

A seconda della soglia soggettiva del paziente alla sensazione di dolore, potrebbero essere necessari ulteriori analgesici.

Ninoxan dovrebbe essere somministrato solo da personale istruito al suo utilizzo. La somministrazione di Ninoxan dovrebbe avvenire solo sotto la supervisione e l’indicazione di personale che ha dimestichezza con l’attrezzatura e con i suoi effetti. Ninoxan dovrebbe essere somministrato solo quando sono prontamente disponibili un supporto di ossigeno e strumenti per la rianimazione.

In condizioni ideali, il paziente dovrebbe tenere la maschera attraverso la quale è somministrato Ninoxan. Il paziente dovrebbe essere istruito su come tenere la maschera sul suo viso e su come respirare normalmente. Questa è un’ulteriore misura di sicurezza per ridurre al minimo il rischio di sovradosaggio. Se per qualsiasi motivo il paziente dovesse ricevere una dose di Ninoxan superiore al necessario e fosse compromessa la coscienza, il paziente farà cadere la maschera e la somministrazione terminerà. Respirando aria ambiente, l’effetto di Ninoxan svanirà rapidamente ed il paziente riprenderà coscienza.

Ninoxan dovrebbe essere preferibilmente utilizzato in pazienti capaci di comprendere e di seguire le istruzioni sull’uso dell’attrezzatura e della maschera. Nei bambini o nei pazienti che non sono capaci di comprendere e seguire le istruzioni, Ninoxan dovrebbe essere somministrato sotto la supervisione di personale medico competente che possa aiutarli a tenere la maschera in posizione e monitorizzi attivamente l’erogazione. In questi casi, Ninoxan deve essere somministrato con un flusso costante. A causa dell’aumentato rischio che il paziente diventi marcatamente sedato e incosciente, questa forma di somministrazione dovrebbe tuttavia avvenire solo in condizioni controllate. Il gas a flusso continuo dovrebbe essere usato solo in presenza di personale competente e con la disponibilità dell’attrezzatura in grado di gestire gli effetti di una più marcata sedazione/riduzione dei livelli di coscienza. Ogni volta che si usa il flusso costante, si dovrebbero conoscere il potenziale rischio di una possibile inibizione dei riflessi di protezione delle vie aeree e le tecniche per mettere al sicuro le vie aeree nonché un’adeguata assistenza ventilatoria.

Quando si sospende la somministrazione, al paziente dovrebbe essere consentito il recupero in condizioni di calma e sotto controllo, per circa 5 minuti, o fino a quando il suo grado di vigilanza/coscienza non sia recuperato in modo soddisfacente.

Ninoxan può essere somministrato per un massimo di 6 ore senza monitoraggio ematologico in pazienti senza fattori di rischio (vedere sezione 4.4). Il protossido di azoto non dovrebbe essere somministrato più di una volta ogni 4 giorni.

4.3. Controindicazioni

Quando Ninoxan viene inalato, le bolle di gas (embolia gassosa) e le cavità riempite di gas potrebbero espandersi a causa della maggior capacità di diffusione del protossido di azoto. Di conseguenza, Ninoxan è controindicato nelle seguenti condizioni:

- In pazienti con segni o sintomi di pneumotorace, pneumopericardio, enfisema severo, embolia gassosa e trauma cranico.
- Dopo immersioni in acque profonde per il rischio di malattia da decompressione (bolle di azoto).
- Dopo bypass cardiopolmonare con macchina cuore-polmoni o bypass coronarico senza macchina cuore-polmoni.
- In pazienti sottoposti di recente ad iniezione intraoculare di gas (es. SF₆, C₃F₈, C₂F₆) finché il gas in questione non si è completamente assorbito, poiché il gas può aumentare il rapporto pressione/volume nell'occhio e quindi portare a cecità.
- In pazienti con severa dilatazione del tratto gastrointestinale.

Ninoxan è inoltre controindicato:

- In pazienti con insufficienza cardiaca o disfunzione cardiaca (es. dopo cardiocirurgia) al fine di evitare il rischio di un ulteriore deterioramento della funzionalità cardiaca.
- In pazienti che mostrano stato confusionale, cambiamenti delle funzioni cognitive o altri segni che possono essere correlati all'aumento della pressione endocranica poiché il protossido di azoto può ulteriormente aumentare la pressione endocranica.
- In pazienti con riduzione dei livelli di coscienza o compromissione della capacità di collaborare e seguire le istruzioni a causa del rischio che un'ulteriore sedazione da protossido di azoto, possa influenzare i naturali riflessi di protezione.
- In pazienti in cui è stata diagnosticata, ma non trattata, una carenza di vitamina B12 o di acido folico o disordini genetici dei sistemi enzimatici coinvolti nel metabolismo di queste vitamine.
- In pazienti con lesioni del volto in cui l'uso di maschere facciali può determinare difficoltà o rischi.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Ninoxan dovrebbe essere somministrato solo da personale esperto con possibilità di accedere alle adeguate attrezzature di rianimazione (vedere sezione 4.2).

Quando è utilizzato un flusso costante della miscela di gas, si dovrebbe tenere in considerazione il rischio di sedazione marcata, incoscienza ed effetti sui riflessi di protezione, ad esempio rigurgito ed inalazione.

Dovrebbero essere noti i rischi correlati all'abuso del medicinale.

Avvertenze

Il protossido di azoto interferisce con il metabolismo della vitamina B12 e dei folati. Inibisce la metionina sintetasi che contribuisce alla conversione dell'omocisteina in metionina. L'inibizione di questo enzima influisce/riduce la formazione della timidina che è un costituente importante per la formazione del DNA. L'inibizione della formazione di metionina da parte del protossido di azoto può causare difetti e ridotta formazione di mielina, e quindi danneggiare il midollo spinale. L'effetto sulla sintesi del DNA è una delle possibili cause dell'azione esercitata dal protossido di azoto sull'emopoiesi e del danno fetale visto in studi su animali.

È stata riportata una riduzione della fertilità nel personale medico e paramedico dopo ripetute esposizioni al protossido di azoto in sale non adeguatamente ventilate. Non è attualmente possibile confermare o escludere l'esistenza di un nesso di causalità tra questi casi e l'esposizione al protossido di azoto. È importante che il contenuto del protossido di azoto nell'aria ambiente sia mantenuto il più basso possibile e al di sotto dei limiti di esposizione stabiliti dalle normative nazionali.

Le aree in cui viene utilizzato Ninoxan dovrebbero essere ventilate e/o attrezzate con sistemi di evacuazione per mantenere la concentrazione del protossido di azoto nell'aria ambiente al di sotto dei limiti igienici nazionali consentiti; devono sempre essere mantenuti i valori nazionali stabiliti, secondo il TWA (time weight average), che indica il valore medio di esposizione nel corso di una giornata lavorativa, e lo STEL (short term exposure limit) che indica il limite di esposizione a breve termine.

La miscela di gas dovrebbe essere conservata ed utilizzata in aree/stanze dove la temperatura sia superiore ai -5°C. A temperature più basse la miscela di gas può separarsi e causare la somministrazione di una miscela di gas ipossica.

Ninoxan può essere usato nei bambini che possono seguire le istruzioni su come utilizzare l'attrezzatura. Nel trattamento dei bambini più piccoli o dei pazienti che non sono in grado di seguire le istruzioni, è necessario l'uso di un flusso costante di gas. L'erogazione continua di gas dovrebbe essere utilizzata solo da personale medico addestrato all'uso del gas, con la disponibilità degli strumenti adatti alla protezione delle vie aeree e con la disponibilità di ventilazione assistita (vedere anche sezione 4.2).

Speciali precauzioni d'impiego

Il protossido di azoto può influenzare il metabolismo della vitamina B12 e dei folati, pertanto Ninoxan dovrebbe essere usato con particolare attenzione in pazienti a rischio, ad esempio, di ridotto apporto o assorbimento della vitamina B12 e/o dell'acido folico, o con alterazioni genetiche dei sistemi enzimatici coinvolti nel metabolismo di queste vitamine così come in pazienti immunodepressi. Se necessario, dovrebbe essere considerato un trattamento sostitutivo con vitamina B12/acido folico.

La somministrazione continua per un periodo superiore a 6 ore deve essere effettuata con cautela a causa del possibile rischio di manifestazioni cliniche dovute agli effetti inibitori sulla metionina sintetasi. L'uso continuo prolungato o l'uso ricorrente dovrebbero essere accompagnati da un monitoraggio ematologico per ridurre al minimo il rischio di potenziali effetti collaterali.

Grazie al suo contenuto di protossido di azoto, Ninoxan può aumentare la pressione nell'orecchio medio e negli spazi aerei del corpo (vedere anche sezione 4.3).

In pazienti che assumono altri medicinali che agiscono sul sistema nervoso centrale, come i derivati delle benzodiazepine e/o la morfina, la contemporanea somministrazione di Ninoxan può determinare un aumento della sedazione, e pertanto, può influenzare la respirazione, il sistema cardiocircolatorio ed i riflessi di protezione. L'uso di Ninoxan in tali pazienti deve avvenire sotto la supervisione di personale adeguatamente addestrato (vedere sezione 4.5).

La somministrazione ripetuta o l'esposizione all'azoto protossido può portare a dipendenza. Occorre prestare attenzione ai pazienti con anamnesi positiva di abuso di sostanze o agli operatori sanitari con esposizione professionale all'azoto protossido.

L'azoto protossido causa inattivazione della vitamina B12, che è un cofattore della metionina sintasi. A seguito di prolungata somministrazione di azoto protossido, il metabolismo dei folati risulta, di conseguenza, alterato e la sintesi del DNA compromessa. Un uso prolungato o frequente di azoto protossido può comportare alterazioni megaloblastiche del midollo, mieloneuropatia e degenerazione subacuta combinata

del midollo spinale. Non utilizzare azoto protossido senza una stretta supervisione clinica e un monitoraggio ematologico. In tali circostanze deve essere consultato un ematologo, in qualità di specialista.

La valutazione ematologica deve comprendere una valutazione riguardante l'alterazione megaloblastica dei globuli rossi e l'ipersegmentazione dei neutrofili. Può manifestarsi tossicità neurologica senza anemia o macrocitosi e con livelli di vitamina B12 nella norma. In corso di anestesia, nei pazienti con carenza subclinica di vitamina B12, non diagnosticata, si è manifestata tossicità neurologica dopo un'unica esposizione all'azoto protossido.

Dopo aver sospeso la somministrazione di Ninoxan, il paziente deve recuperare sotto adeguata supervisione fino a quando i rischi potenziali dovuti dall'uso di Ninoxan sono cessati ed il paziente ha recuperato in modo soddisfacente. Il recupero del paziente dovrebbe essere valutato da personale sanitario competente.

Dopo la cessazione della somministrazione di Ninoxan, il protossido di azoto diffonde rapidamente dal sangue agli alveoli. A causa della rapida diluizione, si potrebbe verificare una diminuzione della concentrazione di ossigeno alveolare, ipossia da diffusione. Ciò può essere evitato con il supporto di ossigeno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ninoxan nei bambini di età inferiore a 1 mese non è stata stabilita .

4.5. Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione con altri medicinali

Il protossido di azoto contenuto in Ninoxan interagisce in modo additivo con gli anestetici inalatori e/o con altre sostanze attive con effetti sul sistema nervoso centrale (ad esempio oppiacei, benzodiazepine e altri psicomimetici). Qualora vengano utilizzate altre sostanze attive sul sistema nervoso centrale si dovrebbe conoscere il rischio di marcata sedazione e depressione dei riflessi di protezione (vedere sezione 4.4).

Ninoxan aumenta l'effetto inibitorio del methotrexato sulla metionina sintetasi e sul metabolismo dell'acido folico.

La tossicità polmonare associata a sostanze attive come la bleomicina, l'amiodarone, e la nitrofurantoina e antibiotici simili, può essere esacerbata dall'inalazione di concentrazioni crescenti di ossigeno.

Altre forme di interazione

Il protossido di azoto contenuto in Ninoxan causa inattivazione della vitamina B12 (un co-fattore per la sintesi della metionina), che interferisce con il metabolismo dell'acido folico. In questo modo, la sintesi del DNA è compromessa dopo prolungato uso di protossido di azoto. Questi disturbi possono portare a cambiamenti megaloblastici del midollo osseo ed a possibile polineuropatia e/o degenerazione combinata subacuta del midollo spinale (vedere anche sezione 4.8). Pertanto, la somministrazione/applicazione di Ninoxan dovrebbe avvenire per un tempo limitato (vedere anche sezioni 4.2 e 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza esposte durante il 1° trimestre (oltre 1000 esiti esposti) non indicano tossicità malformativa.

Inoltre, nessuna tossicità fetale o neonatale è stata specificamente associata all'esposizione al protossido di azoto durante la gravidanza. Pertanto, Ninoxan può essere usato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

Quando Ninoxan viene usato vicino al parto, i neonati devono essere controllati per possibili effetti avversi.

Per le donne in gravidanza esposte sul posto di lavoro al protossido di azoto, vedere paragrafi 4.4 e 6.6.

Allattamento

Ninoxan può essere utilizzato durante il periodo dell'allattamento, ma non dovrebbe essere usato mentre avviene l'allattamento.

Fertilità

Studi su animali a bassa concentrazione di protossido di azoto ($\leq 1\%$) suggeriscono che vi è una leggera alterazione della fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

Il potenziale rischio associato all'esposizione cronica al posto di lavoro non può essere escluso (vedere paragrafo 4.4).

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

Il protossido di azoto contenuto in Ninoxan ha effetti sulle funzioni cognitive e psicomotorie.

È rapidamente eliminato dall'organismo dopo una breve inalazione e raramente sono evidenti eventi psicometrici avversi dopo 20 minuti dal termine della somministrazione, mentre la sua influenza sulle capacità cognitive può persistere per alcune ore.

Quando utilizzato come unico agente analgesico/sedativo, non è raccomandato guidare ed utilizzare macchinari complessi per almeno 30 minuti dopo la sospensione della somministrazione di Ninoxan e fino a quando il paziente non è tornato al suo iniziale stato mentale, giudicato dal personale sanitario dedicato.

4.8. Effetti indesiderati

Anemia megaloblastica e leucopenia sono stati riportati dopo prolungata o ripetuta esposizione a Ninoxan. Effetti neurologici come polineuropatia e mielopatia sono stati riportati dopo esposizione eccezionalmente alta e frequente.

Un trattamento alternativo dovrebbe essere considerato in tutti i casi in cui si sospetti un deficit di vitamina B12 e di folati e dove sono comparsi segni o sintomi degli effetti dovuti al protossido di azoto sulla sintesi della metionina.

Nei pazienti che mostrano segni di deficit di vitamina B12/folati dovrebbero essere considerate altre terapie analgesiche.

Gli effetti indesiderati riportati derivano dalla letteratura medico-scientifica disponibile e dai dati provenienti dal post-marketing.

	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comuni (da $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Molto rari ($< 1/10,000$)	Non noti (non può essere stimata dai dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia megaloblastica, leucopenia.
Disturbi psichiatrici				Psicosi, ansia, confusione. Dipendenza.
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, capogiro, leggero mal di testa, euforia.	Affaticamento estremo	Polineuropatia, paraparesi, mielopatia.	Cefalea, crisi epilettiche generalizzate, mieloneuropatia, neuropatia, degenerazione subacuta del midollo spinale.
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Disturbo dell'orecchio medio		
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito.	Gonfiore addominale, distensione gassosa dell'addome.		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Depressione respiratoria

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ninoxan nei bambini di età inferiore a 1 mese non è stata stabilita.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione di sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Consente il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale prodotto. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Poiché la partecipazione del paziente è necessaria per somministrare la miscela di gas, il rischio di sovradosaggio è molto basso.

Se durante la somministrazione di Ninoxan il paziente dovesse mostrare segni di riduzione dello stato di coscienza, o diventasse non responsivo, o non rispondesse prontamente ai comandi, o mostrasse altri segni di sedazione, la somministrazione dovrebbe essere interrotta immediatamente. Il paziente non dovrebbe ricevere altro Ninoxan fin quando non sia stato ristabilito l'intero stato di coscienza.

Se durante l'uso di Ninoxan il paziente dovesse diventare cianotico **o se la saturazione di ossigeno rilevata dovesse scendere**, il trattamento deve essere interrotto immediatamente, deve essere fornito un supporto di ossigeno puro ed il paziente deve ricevere assistenza ventilatoria.

Dopo inalazione eccezionalmente prolungata sono stati osservati tossicità neurologica reversibile e cambiamento megaloblastico del midollo osseo.

Un sovradosaggio di protossido di azoto e/o di miscela ipossica di gas si può verificare se l'attrezzatura è esposta a condizioni di freddo, a temperatura inferiore a -5°C. Questo può portare alla separazione della miscela di gas. Di conseguenza può essere fornita dalle apparecchiature una concentrazione troppo alta di protossido di azoto con il rischio di erogare una miscela di gas ipossica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri anestetici generali, codice ATC N01AX63.

Il protossido di azoto alla concentrazione del 50% ha effetti analgesici, innalzando la soglia del dolore a vari stimoli dolorosi. L'intensità dell'effetto analgesico dipende principalmente dallo stato psicologico del paziente. A questa concentrazione (50%), il protossido di azoto ha effetti anestetici limitati.

A queste concentrazioni, il protossido di azoto fornisce un effetto sedativo e calmante ma il paziente rimane cosciente, facilmente risvegliabile ma con un certo distacco dall'ambiente.

La concentrazione di ossigeno al 50% (più del doppio rispetto alla concentrazione dell'aria ambiente) garantisce una buona ossigenazione ed una ottimale saturazione di ossigeno dell'emoglobina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento e l'eliminazione del protossido di azoto avviene esclusivamente attraverso i polmoni. Come conseguenza della bassa solubilità del protossido di azoto nel sangue e negli altri tessuti, la saturazione del sangue e degli organi bersaglio è raggiunta rapidamente. Queste caratteristiche fisicochimiche spiegano la rapida azione analgesica ed il fatto che gli effetti del protossido di azoto scompaiono rapidamente dopo la cessazione della somministrazione. Il gas è eliminato esclusivamente attraverso la respirazione, il protossido di azoto non viene metabolizzato dal corpo umano.

La rapida diffusione nel protossido di azoto nel sangue e nei gas spiega alcune delle controindicazioni e delle speciali precauzioni da tenere in considerazione durante l'utilizzo del protossido di azoto/Ninoxan.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici sulla base di studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica indicano che non vi è alcun rischio particolare per l'uomo, sulla tossicità a dosi ripetute, mutagenicità e cancerogenicità.

È stato osservato che esposizione continua prolungata al 15-50% di protossido di azoto causa neuropatie nel pipistrello, nel maiale e nella scimmia.

L'effetto teratogeno con il protossido di azoto è stato osservato nei ratti dopo esposizione cronica a livelli superiori a 500 ppm.

Il protossido di azoto è teratogeno nel ratto solo dopo un'esposizione ripetuta ad alte concentrazioni ($\geq 50\%$) durante la gravidanza (giorni 6-12) e per un lungo periodo di tempo ogni giorno (esposizione 24 ore al

giorno). Tuttavia, l'esposizione cronica a basse concentrazioni di protossido di azoto ($\leq 1\%$) ha influito negativamente sulla fertilità nei ratti maschi e femmine (bassa tendenza, dose correlata, ad un leggero aumento nel riassorbimento e diminuzione dei nati vivi). Nessun effetto è stato descritto nel coniglio e nel topo.

I dati non-clinici hanno dimostrato che l'esposizione cronica a basse concentrazioni di protossido di azoto ($\leq 1\%$) non è embriotossica o teratogena nei ratti ma suggeriscono che il protossido di azoto possa indurre leggere variazioni nei tassi di fertilità in ratti maschi e femmine (bassa tendenza, dose correlata, ad un leggero aumento nel riassorbimento e diminuzione dei nati vivi).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2. Incompatibilità

Il grado di incompatibilità dei materiali con la miscela di ossigeno e protossido di azoto al 50%, dipende dalle condizioni di pressione del gas. Tuttavia, il rischio di incendio è maggiore quando la miscela è a contatto con composti infiammabili, in particolare grassi (lubrificanti, oli) e materiali organici (plastica, legno, carta, tessuti). Il fuoco può iniziare spontaneamente o con accensione a scintilla, dalla fiamma o punti di accensione, o per compressione adiabatica. Pertanto:

- Non usare olio o grasso, anche se la valvola della bombola è difficile da aprire o se il regolatore è difficile da connettere.
- Non mettere la miscela di gas in contatto con dispositivi che si sospetta contengano materiale combustibile o grasso.
- Utilizzare solo attrezzatura standard dedicata alla miscela di gas al 50% N₂O/50% O₂.
- Maneggiare le valvole e le attrezzature di accompagnamento con le mani pulite e prive di grasso (crema per le mani, ecc.).
- Non utilizzare spray (lacca per capelli, deodorante, ecc) o solventi (alcool, profumi, ecc) su/o vicino all'attrezzatura.
- Non utilizzare alcun prodotto oleoso (vaselina, unguento, ecc) di fronte a pazienti quando stanno utilizzando la miscela.
- Non fumare durante la manipolazione del prodotto o nelle sue vicinanze.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare sotto i -5°C .

La miscela è instabile sotto i -5°C . Temperature inferiori possono causare una temporanea liquefazione del protossido di azoto, che porterebbe ad una miscela irregolare, con troppo ossigeno all'inizio della

somministrazione (miscela con poco effetto analgesico) e troppo protossido di azoto alla fine (miscela ipossica) dell'inalazione.

Nel sospetto che Ninoxan possa essere stato conservato a temperature inferiori a -5°C le bombole dovrebbero essere conservate in posizione orizzontale ad una temperatura superiore a 10°C per almeno 48 ore prima dell'uso. Si raccomanda di miscelare la bombola capovolgendola completamente almeno tre volte per garantirne l'omogeneità prima dell'uso.

Quando utilizzate in veicoli per servizio di emergenza, le bombole devono essere protette dal freddo e saldamente fissate, all'interno e all'esterno dei veicoli.

Precauzioni per la conservazione relative alle bombole per gas e gas in pressione

- Il vapore può provocare sonnolenza e vertigini.
- Diversi tipi di gas devono essere separate gli uni dagli altri. Bombole di gas piene e vuote devono essere conservate separatamente.
- Non fumare. Non esporre a forte calore.
- Tenere lontano da sostanze combustibili.
- Se a rischio di incendio spostare in un luogo sicuro.
- Tenere la bombola pulita, asciutta e priva di olio e grasso.
- Conservare in posizione verticale.
- Assicurarsi che la bombola non cada o si rovesci.
- Conservare e trasportare con le valvole chiuse.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Bombola

Le bombole sono in acciaio o in alluminio di varie dimensioni. Le bombole sono contrassegnate da colori specifici per il prodotto definiti secondo la norma EN 1089-3 (corpo bianco con ogiva blu e bianca, a due strisce orizzontali di cui la blu è quella più in basso).

Confezione

Bombola in alluminio con valvola riduttrice integrata o valvola normale PRV:

- bombola da 2-litri riempita a 170 bar fornisce $0,56\text{ m}^3$ di gas a pressione atmosferica e a 15°C .
- bombola da 5-litri riempita a 170 bar fornisce $1,4\text{ m}^3$ di gas a pressione atmosferica e a 15°C .
- bombola da 10-litri riempita a 170 bar fornisce $2,8\text{ m}^3$ di gas a pressione atmosferica e a 15°C .

Bombola in acciaio con valvola riduttrice integrata o valvola normale PRV:

- bombola da 5-litri riempita a 170 bar fornisce $1,4\text{ m}^3$ di gas a pressione atmosferica e a 15°C .
- bombola da 10-litri riempita a 170 bar fornisce $2,8\text{ m}^3$ di gas a pressione atmosferica e a 15°C .

Bombola in acciaio con valvola normale PRV:

- bombola da 50-litri riempita a 170 bar fornisce 14 m^3 di gas a pressione atmosferica e a 15°C .

Non tutte le confezioni sono commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Documento reso disponibile da AIFA il 04/01/2022

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).

Generale

I gas medicinali devono essere utilizzati solo per scopi medicinali.

Bombole contenenti diversi tipi di gas devono essere separate le une dalle altre. Bombole di gas piene e vuote devono essere conservate separatamente.

Non usare olio o grasso, anche se la valvola è difficile da aprire o se il regolatore è difficile da collegare. Maneggiare le valvole e le attrezzature dedicate con le mani pulite e prive di grasso (crema per le mani, ecc.).

Spegnere l'apparecchiatura in caso di incendio, o se non in uso. Se a rischio di incendio, spostare in un luogo sicuro.

Utilizzare solo apparecchiature standard dedicate alla miscela di gas del 50% di N₂O/50% O₂.

Verificare che le bombole siano sigillate prima di essere messe in uso.

I locali in cui Ninoxan viene frequentemente utilizzato devono essere dotati di un adeguato sistema di evacuazione dei gas di scarico o della ventilazione (vedere paragrafo 4.4).

Nelle donne esposte in modo professionale all'inalazione cronica di protossido di azoto durante la gravidanza, specialmente in assenza di un sistema di evacuazione, è stato riportato un aumento degli aborti spontanei e delle malformazioni. Tuttavia, questi risultati sono discutibili a causa di errori metodologici, condizioni di esposizione e mancanza di rischio osservati negli studi successivi (vedere anche la sezione 4.4 sull'esposizione professionale).

Preparazione prima dell'uso

Rimuovere il sigillo della valvola e il cappuccio protettivo prima dell'uso.

Utilizzare solo riduttori destinati alla miscela di gas del 50% di N₂O/50% O₂.

Verificare che il connettore rapido e il riduttore siano puliti e che i collegamenti siano in buone condizioni.

Non utilizzare alcuno strumento per collegare il riduttore di pressione/flusso che deve essere collegato manualmente, per non danneggiare il giunto.

Aprire lentamente la valvola della bombola di almeno mezzo giro.

Seguire sempre le istruzioni fornite con il riduttore. Verificare la presenza di perdite in conformità alle istruzioni allegate al riduttore. Non cercare di riparare da soli le perdite della valvola o dell'apparecchio, eccetto che sostituire la guarnizione oppure l'O-ring.

In caso di perdita, chiudere la valvola e staccare il riduttore. Se la bombola continua a perdere, svuotare la bombola fuori delle porte. Etichettare le bombole difettose, e metterle in una zona destinata ai reclami e restituirle al fornitore.

Le bombole con una valvola riduttrice integrata hanno un riduttore di pressione integrato all'interno della valvola. Di conseguenza, un riduttore di pressione separato non è necessario. La valvola riduttrice integrata dispone di un connettore rapido per il collegamento delle maschere "on demand", ma anche di un'uscita separata per il flusso costante di gas, dove il flusso può essere regolato a 0-15 litri/min.

Uso delle bombole di gas

Le bombole grandi devono essere trasportate per mezzo di un apposito carrello per bombole. Prestare particolare attenzione che i dispositivi di collegamento non siano inavvertitamente scollegati.

Fumo e fiamme libere sono severamente proibite nei locali in cui il trattamento con Ninoxan è in corso.

Quando la bombola è in uso, deve essere fissata ad un supporto adeguato.

La bombola di gas deve essere sostituita quando la pressione della bombola è scesa ad un punto in cui l'indicatore della valvola è all'interno del campo giallo.

Quando all'interno della bombola di gas è rimasta una quantità ridotta di gas, la valvola della bombola deve essere chiusa. È importante che una piccola quantità di pressione residua sia lasciata nella bombola per evitare l'ingresso di contaminanti.

Dopo l'uso, la valvola della bombola deve essere chiusa a mano. Depressurizzare il riduttore o la connessione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NIPPON GASES PHARMA srl

Via Benigno Crespi, 19

Milano, Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042646101 - "50%+50% GAS MEDICINALE, COMPRESSO" 1 BOMBOLA DA 2 LT IN ALLUMINIO CON VALVOLA PRV

042646113 - "50%+50% GAS MEDICINALE, COMPRESSO" 1 BOMBOLA DA 2 LT IN ALLUMINIO CON VALVOLA INTEGRATA

042646012 - "50%+50% GAS MEDICINALE, COMPRESSO" 1 BOMBOLA DA 5 LT IN ACCIAIO CON VALVOLA PRV

042646024 - "50%+50% GAS MEDICINALE, COMPRESSO" 1 BOMBOLA DA 5 LT IN ACCIAIO CON VALVOLA INTEGRATA

042646036 - "50%+50% GAS MEDICINALE, COMPRESSO" 1 BOMBOLA DA 5 LT IN ALLUMINIO CON VALVOLA INTEGRATA

042646048 - "50%+50% GAS MEDICINALE, COMPRESSO" 1 BOMBOLA DA 5 LT IN ALLUMINIO CON VALVOLA PRV

042646051 - "50%+50% GAS MEDICINALE, COMPRESSO" 1 BOMBOLA DA 10 LT IN ALLUMINIO CON VALVOLA PRV

042646063 - "50%+50% GAS MEDICINALE, COMPRESSO" 1 BOMBOLA DA 10 LT IN ALLUMINIO CON VALVOLA INTEGRATA

042646075 - "50%+50% GAS MEDICINALE, COMPRESSO" 1 BOMBOLA DA 10 LT IN ACCIAIO CON VALVOLA PRV

042646087 - "50%+50% GAS MEDICINALE, COMPRESSO" 1 BOMBOLA DA 10 LT IN ACCIAIO CON VALVOLA INTEGRATA

042646099 - "50%+50% GAS MEDICINALE, COMPRESSO" 1 BOMBOLA DA 50 LT IN ACCIAIO CON VALVOLA PRV

Documento reso disponibile da AIFA il 04/01/2022

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).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/12/2013

Data del rinnovo più recente

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco