

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOXAP 200 ppm mol/mol, gas medicinale compresso.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ossido nitrico (NO) 200 ppm mol/mol.

Ossido nitrico (NO) 0,2 ml in azoto (N₂) 999,8 ml.

Una bombola da 2 litri riempita a 200 bar contiene 400 litri (= 0,400 m³) di gas sotto pressione a 1 bar e 15°C.

Una bombola da 5 litri riempita a 200 bar contiene 945 litri (= 0,945 m³) di gas sotto pressione a 1 bar e 15°C.

Una bombola da 10 litri riempita a 200 bar contiene 1890 litri (= 1,890 m³) di gas sotto pressione a 1 bar e 15°C.

Una bombola da 20 litri riempita a 200 bar contiene 3780 litri (= 3,780 m³) di gas sotto pressione a 1 bar e 15°C.

Una bombola da 40 litri riempita a 200 bar contiene 7560 litri (= 7,560 m³) di gas sotto pressione a 1 bar e 15°C.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gas medicinale compresso.

Gas inodore e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di neonati \geq 34 settimane gestazionali, con insufficienza respiratoria ipossica associata a evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare, al fine di migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità dell'ossigenazione extracorporea a membrana.

Trattamento dell'ipertensione polmonare peri- e post-operatoria in associazione con la cardiocirurgia in adulti, bambini e neonati, al fine di ridurre selettivamente la pressione arteriosa polmonare e migliorare la funzione ventricolare destra e l'ossigenazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN)

La prescrizione di ossido nitrico deve essere supervisionata da un medico specializzato in terapia intensiva neonatale. La prescrizione deve essere limitata alle sole unità neonatali che abbiano ricevuto un'adeguata formazione per l'uso di un sistema di erogazione per ossido nitrico. Noxap deve essere erogato esclusivamente in base alla prescrizione del medico supervisore.

NOXAP deve essere usato esclusivamente dopo aver ottimizzato il supporto respiratorio. NOXAP deve essere usato nei neonati ventilati per cui si preveda la necessità di ventilazione assistita per > 24 ore.

La risposta ottimale a NOXAP nell'insufficienza respiratoria ipossica richiede la presenza di un reclutamento alveolare ottimale ottenuto mediante regolazione della pressione e del volume correnti,

impiego di tensioattivi, della ventilazione ad alta frequenza e della ventilazione con pressione tele-espирatoria positiva, a seconda delle necessità del paziente.

Trattamento dell'ipertensione polmonare associata a cardiocirurgia

La prescrizione di ossido nitrico deve essere supervisionata da un medico specializzato in anestesia cardiotoracica e terapia intensiva, nonché limitata alle sole unità cardiotoraciche le quali abbiano ricevuto un'adeguata formazione per l'uso di un sistema di erogazione per ossido nitrico. Noxap deve essere erogato esclusivamente in base alla prescrizione dell'anestesista o del medico specializzato in terapia intensiva.

Posologia

Trattamento dell'ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN)

Neonati di > 34 settimane gestazionali: La dose massima raccomandata di NOXAP è pari a 20 ppm e non deve essere superata. Non appena possibile dopo l'inizio del trattamento, ed entro le prime 4-24 ore di terapia, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto a 5 ppm o meno, finché i parametri clinici di ossigenazione e pressione arteriosa polmonare non sono entro i limiti desiderati, il che significa titolare la dose in base alle esigenze del singolo paziente. Il trattamento con NOXAP va mantenuto finché non si osserva un miglioramento nell'ossigenazione del neonato, tale che la frazione di ossigeno inalato sia ridotta a valori inferiori al 60% ($FiO_2 < 0,60$).

Il trattamento con NOXAP può proseguire finché non si risolve la desaturazione dell'ossigeno e il paziente è pronto per l'interruzione graduale del trattamento. La durata richiesta del trattamento con NOXAP è variabile ma deve essere il più breve possibile, solitamente < 4 giorni. Se non c'è risposta all'ossido nitrico inalato, consultare la sezione 4.4.

Sospensione del trattamento

Dato il rischio di un effetto di "rimbalzo", la somministrazione di NOXAP non deve essere interrotta bruscamente. Il trattamento con NOXAP deve essere interrotto solo dopo la stabilizzazione dei parametri clinici desiderati entro limiti soddisfacenti o, in caso di insufficienza respiratoria ipossica, quando la ventilazione assistita (FiO_2 e PEEP) richiesta è stata sostanzialmente ridotta, oppure dopo 96 ore di trattamento.

Dopo la decisione di interrompere il trattamento con NOXAP, la concentrazione di ossido nitrico inalato deve essere ridotta a 1 ppm in un periodo da 30 minuti a un'ora.

Nei casi di insufficienza respiratoria ipossica, se l'ossigenazione è stabile durante la somministrazione di NOXAP a 1 ppm, è necessario aumentare la FiO_2 del 10-20%, dopo di che può essere interrotto il trattamento con NOXAP. Il paziente dovrà essere attentamente monitorato per eventuali segni di ipossiemia e, se l'ossigenazione scende più del 20%, è necessario riprendere il trattamento con NOXAP a 5 ppm, per interromperlo successivamente solo dopo altre 12-24 ore di trattamento e dopo aver valutato il livello di ossigenazione. Se i criteri per l'interruzione del trattamento con NOXAP non sono soddisfatti dopo 4 giorni di trattamento, il neonato dovrà essere sottoposto a una valutazione diagnostica approfondita per individuare eventuali malattie concomitanti.

Ipertensione polmonare associata alla cardiocirurgia

Il trattamento con NOXAP deve essere eseguito solo dopo aver ottimizzato il supporto ventilatorio conservativo. Negli studi clinici, l'ossido nitrico inalato è stato somministrato nella fase peri-operatoria in aggiunta ad altri regimi di trattamento standard, compresi medicinali inotropi e vasoattivi. Il trattamento con NOXAP deve essere accompagnato da uno stretto monitoraggio dell'emodinamica e dell'ossigenazione. La dose deve essere appropriata per le condizioni cliniche del paziente (gravità dell'ipertensione arteriosa polmonare) e per il gruppo di età (neonato, bambino o adulto). La dose iniziale raccomandata è pari a 20 ppm. La dose deve essere titolata alla dose minima efficace e, solo in casi eccezionali, può essere aumentata oltre 20 ppm fino a un massimo di 40 ppm.

Gli effetti dell'ossido nitrico inalato sono rapidi, con la diminuzione della pressione arteriosa polmonare e il miglioramento dell'ossigenazione osservati entro 5-20 minuti. In caso di risposta insufficiente, la dose può essere titolata dopo un minimo di 10 minuti. L'interruzione del trattamento

va considerata se, dopo 30 minuti di trattamento iniziale, non ci sono effetti benefici sui parametri emodinamici e di ossigenazione desiderati.

Il trattamento può essere iniziato in qualsiasi momento durante il periodo perioperatorio al fine di migliorare l'emodinamica polmonare e l'ossigenazione. Negli studi clinici, il trattamento è stato spesso avviato prima della separazione dal bypass cardiopolmonare. Il trattamento con ossido nitrico inalato è stato somministrato per un massimo di 7 giorni nella fase peri-operatoria, ma sono più comuni 24-48 ore di trattamento.

Data la possibile formazione di livelli tossici di NO₂ durante l'inalazione di NO, il livello di NO₂ nella miscela di gas inalata deve essere continuamente monitorato.

La durata richiesta del trattamento con NOXAP dipende dalla patologia e dalla risposta al NO inalato dei pazienti. La sospensione del trattamento con NOXAP va tentata a intervalli finché l'emodinamica polmonare non è stabile.

Sospensione del trattamento

I tentativi di sospensione del trattamento con NOXAP devono iniziare non appena l'emodinamica del paziente è diventata stabile, riducendo al contempo il supporto ventilatorio e inotropo. L'interruzione del trattamento con ossido nitrico inalato deve essere graduale, riducendo la dose a 1 ppm nel giro di 30 minuti e tenendo sotto stretta osservazione l'emodinamica sistemica e centrale prima di cessare la terapia. L'interruzione del trattamento deve essere tentata almeno ogni 12 ore se l'emodinamica e l'ossigenazione del paziente sono stabili con basse dosi di NOXAP. Se l'interruzione dell'ossido nitrico inalato è troppo rapida, vi è il rischio di un aumento di rimbalzo nella pressione arteriosa polmonare con conseguente instabilità circolatoria.

Informazioni aggiuntive per particolari popolazioni di pazienti

Non sono disponibili informazioni rilevanti per raccomandare un aggiustamento del dosaggio nelle popolazioni speciali, come ad esempio pazienti con compromissione renale/epatica o pazienti geriatrici. Si raccomanda pertanto cautela nel valutare il trattamento con NOXAP in queste popolazioni di pazienti.

Modo di somministrazione

I vari mezzi di somministrazione di NOXAP influenzano il profilo di tossicità del medicinale e le raccomandazioni per il modo di somministrazione da seguire.

- **Uso assieme alla ventilazione meccanica**

L'inalazione di ossido nitrico avviene normalmente tramite il ventilatore meccanico del paziente, e comporta la diluizione del gas con una miscela di ossigeno/aria utilizzando uno specifico dispositivo di somministrazione per ossido nitrico che è stato approvato per l'uso clinico secondo gli standard della Comunità Europea (marchio CE). La somministrazione endotracheale diretta senza diluizione è controindicata dato il rischio di lesione locale della mucosa dopo il contatto con elevate concentrazioni di ossido nitrico. Il sistema di somministrazione deve erogare una concentrazione costante di NOXAP inalato, a prescindere dal tipo di apparecchiatura per la ventilazione utilizzata.

NOXAP può essere somministrato tramite ventilazione a flusso continuo o intermittente attraverso il ramo inspiratorio del circuito del ventilatore.

In caso di pazienti sottoposti a ventilazione a flusso intermittente, l'uso di flussi continui di NO può generare concentrazioni maggiori di NO₂, nonché l'accumulo di piccole quantità di NO nel ramo inspiratorio del circuito durante l'espiazione del paziente, dato che è una fonte di concentrazione maggiore di NO e concentrazione minore di FiO₂. Per evitare questo problema, il sistema di somministrazione per ossido nitrico nel sistema di ventilazione a flusso intermittente dovrà evitare tali picchi di concentrazione. Si raccomanda la somministrazione sequenziale sincronizzata nella fase inspiratoria.

- **Uso con le macchine per anestesia**

La somministrazione di NOXAP tramite un raccordo a Y sul ramo inspiratorio della macchina per anestesia e vicino al paziente è un modo di somministrazione che richiede particolare cura per

rimuovere eventuali residui espirati di ossido nitrico e NO₂. Questo perché la macchina per anestesia è un sistema semi-chiuso ed esiste un maggiore accumulo di ossido nitrico e biossido di azoto espirati. Per aiutare a prevenire fluttuazioni estreme di ossido nitrico inspirato e il raggiungimento di livelli tossici di NO₂, devono essere opportunamente installati filtri per rimuovere l'ossido nitrico e il biossido di azoto espirati.

- **Monitoraggio della somministrazione di Noxap**

L'ossido nitrico deve miscelarsi correttamente con gli altri gas nel circuito del ventilatore. Si consiglia di garantire il tempo di contatto minore possibile tra ossido nitrico e ossigeno nel circuito inspiratorio, al fine di limitare il rischio di formazione di derivati tossici dell'ossidazione nel gas inalato. Si raccomanda pertanto di somministrare l'ossido nitrico attraverso il ramo inspiratorio del circuito di ventilazione o sopra il raccordo a Y. Questo dovrebbe distare almeno 15 cm dalla bocca del paziente per consentire spazio sufficiente per la creazione di una miscela omogenea con il gas proveniente dal ventilatore.

Per evitare errori nel dosaggio, la concentrazione di NOXAP inalato deve essere continuamente monitorata e regolata di conseguenza nel ramo inspiratorio del circuito, vicino al paziente e accanto alla punta del tubo endotracheale. La concentrazione di biossido di azoto (NO₂) e la FiO₂ devono essere monitorate nella stessa posizione nel circuito usando un apparato di monitoraggio perfettamente tarato e omologato CE. La concentrazione di biossido di azoto nella miscela inalata deve essere la più bassa possibile e, se supera 0,5 ppm senza che la causa sia un malfunzionamento del sistema di somministrazione, è necessario ridurre la dose di NOXAP e/o la FiO₂.

È inoltre essenziale per la sicurezza del paziente che vengano installati e configurati allarmi appropriati per l'ossido nitrico (± 2 ppm della dose prescritta), per NO₂ (massimo 0,5 ppm) e per la FiO₂ ($\pm 0,05$). La comparsa di variazioni impreviste nella concentrazione di NOXAP richiede la ricerca di eventuali difetti del sistema di somministrazione e una nuova taratura dell'analizzatore. È anche necessario controllare la pressione di NOXAP nella bombola, in modo da poter sostituire quest'ultima senza interrompere né modificare il trattamento. Inoltre, è necessario avere una fornitura di bombole di riserva, per consentire la sostituzione della bombola, quando necessario. In caso di interruzione della corrente elettrica, è necessaria una batteria di emergenza. Il trattamento con NOXAP deve essere disponibile sia per la ventilazione meccanica che quella manuale, in modo da continuare il trattamento durante l'eventuale trasporto del paziente o durante la rianimazione. Il medico deve avere facile accesso alla testa del paziente per somministrare le eventuali forniture di riserva di ossido nitrico richieste.

Limiti di esposizione per il personale ospedaliero

Nella maggior parte dei paesi, il limite superiore legale di esposizione media del personale all'ossido nitrico è pari a 25 ppm per 8 ore (30 mg/m³), mentre per il biossido di azoto è di 2-3 ppm (4-6 mg/m³). Per estrapolazione, questi limiti indicano che per le unità di terapia intensiva dove l'ossido nitrico inalato può essere somministrato per periodi di 24 ore, sono raccomandati livelli atmosferici ambientali di NO₂ < 1,5 ppm, ed è obbligatorio il monitoraggio continuo dei livelli atmosferici ambientali di NO₂.

Monitoraggio della formazione di biossido di azoto

La formazione di biossido di azoto è rapida nelle miscele gassose contenenti ossido nitrico e ossigeno, con quantità che dipendono dalle concentrazioni di NO e di O₂. NO₂ è un gas tossico che può provocare una reazione infiammatoria nelle vie respiratorie e, per questo motivo, la sua formazione deve essere strettamente monitorata.

Subito prima di iniziare il trattamento, è necessario applicare le procedure appropriate per liberare il sistema da NO₂. La concentrazione di NO₂ deve essere mantenuta più bassa possibile e sempre < 0,5 ppm. Se il livello di NO₂ è > 0,5 ppm, è necessario verificare il sistema di somministrazione per eventuali difetti, ripetere la taratura dell'analizzatore di NO₂ e, se possibile, ridurre la concentrazione di NOXAP e/o la FiO₂.

Monitoraggio della formazione di metaemoglobina (MetHb)

Dopo l'inalazione, l'ossido nitrico viene rapidamente trasformato generando prevalentemente metaemoglobina e nitrato che raggiungono la circolazione sistemica, dove il nitrato viene escreto dal rene, mentre la metaemoglobina viene ridotta a opera della metaemoglobina reductasi. I neonati possiedono bassi livelli dell'enzima MetHb reductasi rispetto agli adulti, quindi richiedono un monitoraggio particolarmente accurato delle concentrazioni sieriche di metaemoglobina. Il livello di MetHb deve essere misurato entro 4 ore dall'inizio della terapia con NOXAP utilizzando un analizzatore che distingua correttamente l'emoglobina fetale dalla MetHb. Se la MetHb è >2,5%, la dose di NOXAP deve essere ridotta. Se è >5%, è necessario sospendere il trattamento con NOXAP e valutare se sia necessaria la somministrazione di agenti riducenti, come ad esempio blu di metilene. Anche se gli aumenti clinicamente significativi nel livello di MetHb sono rari e le misurazioni iniziali indicano livelli bassi, si consiglia di ripetere le misurazioni di MetHb ogni 12-24 ore.

4.3 Controindicazioni

- Neonati con tendenza documentata allo shunt destra-sinistra o affetti da shunt sinistra-destra significativo.
- Pazienti con carenza congenita o acquisita di metaemoglobina reductasi (MetHb reductasi) o di glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Precauzioni per evitare l'esposizione durante la terapia con NOXAP inalato

- Seguire le procedure operative standard per la preparazione e l'uso di NOXAP.
- Installare sistemi di recupero dei gas sui dispositivi di ventilazione per catturare l'aria espirata del paziente.
- Prelevare campioni d'aria durante la formazione dei terapeuti sull'uso del trattamento con iNO.
- Possono essere forniti dispositivi di allarme personali portatili, che avvertano il personale se i livelli ambientali di NO o di NO₂ superano i limiti di sicurezza sul lavoro.

Precauzioni per evitare lo svuotamento accidentale di una bombola e altre azioni

La perdita spontanea di ossido nitrico da una bombola è molto rara, dati gli esaurienti controlli eseguiti nelle aree di riempimento. Si può avere un rilascio accidentale se la bombola cade pesantemente in modo da danneggiare la valvola. Si tratterebbe di un caso eccezionale perché bombole e valvole devono essere conformi alla norma EN 962 sui dispositivi di protezione e i test delle valvole per bombole di gas.

Per evitare questo problema:

- Il personale ospedaliero deve mantenere sempre la bombola in posizione verticale e accertarsi che sia saldamente fissata per evitare che cada o si ribalti.
- Le bombole devono essere maneggiate con cura, in modo che non vengano bruscamente sbalottate o lasciate cadere.
- Spostare le bombole utilizzando esclusivamente veicoli di tipo e dimensioni appropriate, nonché attrezzature adeguate a tale scopo.
- In caso di rilascio accidentale, le perdite di NO gassoso possono essere rilevate in base al caratteristico colore arancio-marrone e all'odore dolce e metallico pungente. Le azioni raccomandate sono di evacuare la stanza e aprire le finestre verso l'esterno.
- Nei magazzini e armadi per bombole è necessario installare un ventilatore che evacui direttamente all'esterno, al fine di mantenere una pressione negativa nell'area di conservazione delle bombole.
- Potrebbe essere utile l'installazione di un sistema di monitoraggio continuo per NO e N₂ al fine di controllare le loro concentrazioni nelle aree di conservazione per bombole di NO e nelle aree destinate all'assistenza respiratoria, in modo da avvisare il personale in caso di rilascio accidentale.
- Il gas di azoto può spostare l'aria ambientale e ridurre il livello di ossigeno nell'ambiente.

Formazione prima della somministrazione del prodotto

Prima della somministrazione, è necessario formare adeguatamente unità ed equipe professionali specializzate sulle procedure operative standard per l'uso del sistema di somministrazione per ossido nitrico.

Gli elementi chiave da includere nella formazione del personale ospedaliero sono:

- Conoscenza del metodo corretto per stabilire la configurazione e le connessioni tra la bombola di NOXAP, il sistema di somministrazione e l'apparecchiatura per la ventilazione assistita del paziente.
- Aspetti operativi:
 - Prima dell'uso, consultare la lista di controllo (una serie di passaggi da seguire subito prima di iniziare il trattamento in ogni paziente, al fine di garantire che il sistema funzioni correttamente e che NO₂ sia stato evacuato dal sistema).
 - Configurazione dell'apparecchiatura per somministrare la concentrazione di ossido nitrico.
 - Configurazione dei limiti di allarme massimi e minimi nell'apparecchiatura per il monitoraggio di NO, NO₂ e O₂.
 - Uso del sistema di somministrazione di riserva manuale.
 - Procedure corrette per sostituire la bombola e spurgare il sistema.
 - Allarmi per le avarie.
 - Taratura dell'apparecchiatura per il monitoraggio di NO, NO₂ e O₂.
 - Procedure di controllo mensili del sistema.

Valutazione della risposta al trattamento

Nei neonati oltre le 34 settimane gestazionali, con insufficienza respiratoria ipossica associata a evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare, una percentuale di pazienti che ha ricevuto la terapia con NO inalato non risponde al trattamento. La percentuale di non-responder varia dal 30% al 45%, a seconda dei valori clinici prestabiliti per la risposta favorevole. Gli indicatori di risposta convenzionali includono un aumento del 20% nell'indice di ossigenazione e/o una riduzione del 20% nella pressione arteriosa polmonare. Nei bambini, è stata indicata una risposta inferiore nell'ossigenazione nei neonati con sindrome da aspirazione di meconio. Inoltre, non è stata dimostrata l'efficacia dell'uso di NO inalato nei pazienti con ernia diaframmatica congenita negli studi clinici.

Se la risposta clinica non è considerata adeguata dopo 4-6 ore dalla somministrazione di NOXAP, saranno analizzate le seguenti possibilità:

- Se le condizioni del paziente continuano a deteriorarsi o non vi è alcun miglioramento, con la situazione definita in base a criteri prestabiliti, si deve valutare l'impiego di un sistema di soccorso come ad esempio la ECMO, se indicata e possibile. Livelli costantemente elevati dell'indice di ossigenazione (> 20) o del gradiente di ossigeno alveolo-arterioso ($AaO_2 > 600$) dopo 4 ore di terapia con iNO indicano la necessità urgente di avviare la terapia con ECMO. In una situazione di mancata risposta alla somministrazione di NOXAP, il trattamento deve essere sospeso, ma non va interrotto improvvisamente poiché potrebbe provocare un aumento della pressione arteriosa polmonare (PAP) e/o il deterioramento dell'ossigenazione del sangue (PaO₂). Entrambe le situazioni possono verificarsi anche nei neonati che non mostrano alcuna risposta evidente al trattamento con NOXAP. L'interruzione graduale dell'ossido nitrico inalato deve avvenire con cautela (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione: Sospensione del trattamento).
- In caso di pazienti che devono essere trasferiti in un altro ospedale, è necessario garantire la somministrazione di ossido nitrico durante il trasporto del paziente, al fine di evitare qualsiasi peggioramento dello stato di salute dovuto alla brusca interruzione del trattamento con NOXAP.

Monitoraggio della funzione ventricolare

Per quanto riguarda la comunicazione interventricolare o interatriale, l'inalazione di NOXAP provoca un aumento dello shunt sinistra-destra dovuto all'effetto vasodilatatorio dell'ossido nitrico sul polmone.

Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, l'aumento del flusso ematico polmonare potrebbe causare insufficienza cardiaca e formazione di edema polmonare. In questa situazione, è importante

un attento monitoraggio di parametri quali gittata cardiaca, pressione atriale sinistra, o pressione d'incuneamento dei capillari polmonari. Prima di somministrare l'ossido nitrico si raccomanda pertanto di eseguire una cateterizzazione dell'arteria polmonare o un esame ecocardiografico dell'emodinamica centrale.

Monitoraggio dell'emostasi

I test negli animali hanno dimostrato che NO può interagire con l'emostasi aumentando il tempo di sanguinamento. I dati negli umani adulti sono contraddittori, e studi controllati randomizzati sui neonati non hanno mostrato alcun aumento nelle complicanze emorragiche significative. È dunque raccomandato un monitoraggio dei tempi di sanguinamento quando la somministrazione di NOXAP si estende per oltre 24 ore nei pazienti che soffrono di anomalie numeriche o funzionali delle piastrine, deficit nei fattori della coagulazione, o che sono sottoposti a trattamento anticoagulante.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ossigeno: in presenza di ossigeno, l'ossido nitrico si ossida rapidamente producendo derivati che sono tossici per l'epitelio dei bronchioli e la membrana alveolo-capillare. Il biossido di azoto (NO₂) è il composto principale che si forma, e durante il trattamento con ossido nitrico, la concentrazione di NO₂ deve essere < 0,5 ppm nell'intervallo di dosaggio < 20 ppm di ossido nitrico. Se, in qualsiasi momento, la concentrazione di NO₂ supera 1 ppm, la dose di ossido nitrico deve essere ridotta immediatamente. Vedere le informazioni sul monitoraggio di NO₂ nel paragrafo 4.2.

Donatori di NO: i composti donatori di ossido nitrico, nitroprussiato sodico e nitroglicerina inclusi, possono avere un effetto additivo per NOXAP®200, per quanto riguarda il rischio di sviluppare metemoglobinemia.

Quando assieme all'ossido nitrico si somministrano farmaci che aumentano le concentrazioni di metaemoglobina (ad esempio alchilnitrati, sulfamidici e prilocaina) esiste un rischio aumentato di metemoglobinemia. Di conseguenza, i medicinali che aumentano la metaemoglobina devono essere usati con cautela durante la terapia con ossido nitrico inalato.

Con la somministrazione di vasocostrittori (almitrina, fenilefrina), prostaciclina, e inibitori della fosfodiesterasi sono stati segnalati effetti sinergici, ma senza aumento degli eventi avversi.

L'ossido nitrico inalato è stato usato contemporaneamente a tolazolina, dopamina, dobutamina, noradrenalina, steroidi e surfattanti, senza osservare interazioni farmacologiche.

Studi sperimentali suggeriscono che l'ossido nitrico, e anche il biossido di azoto, possano reagire chimicamente con il surfattante e le relative proteine senza conseguenze cliniche documentate.

Anche se non sono stati condotti studi controllati, gli studi clinici su pazienti con somministrazione ambulatoriale prolungata non hanno fatto registrare interazioni alimentari.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di NOXAP nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva. Sono tuttavia prevedibili effetti nocivi poiché la metaemoglobina è considerata dannosa per il feto, e l'ossido nitrico ha mostrato un potenziale genotossico (vedere paragrafo 5.3) dato dall'induzione di alterazioni strutturali del DNA. Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto.

NOXAP non deve essere usato durante la gravidanza salvo quando le condizioni cliniche delle donne richiedono il trattamento con NOXAP.

Allattamento

Non è noto se NOXAP o suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano.

Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti.

Durante il trattamento con NOXAP l'allattamento con latte materno deve essere interrotto.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

Neonati e pazienti ospedalizzati: non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse note sono state classificate per sistemi e organi.

Non è facile ottenere una classificazione basata sulla frequenza perché mancano studi dettagliati. Tuttavia, per alcune reazioni avverse, la letteratura pubblicata fornisce dati che consentono di formulare una stima ragionevole della frequenza come di seguito sintetizzato.

Descrizione delle frequenze: molto comune ($> 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Metaemoglobinemia: lo sviluppo della metaemoglobinemia è dose-dipendente, essendo una frequente complicanza nell'inalazione di NO ad alte concentrazioni. Livelli aumentati di metaemoglobina causano ipossia tissutale.

La formazione di metaemoglobina oltre il 5% associata all'inalazione di ossido nitrico inalato a concentrazioni < 20 ppm è molto rara ($< 1/10.000$).

Nella popolazione pediatrica, i neonati hanno un'attività ridotta della MetHb riduttasi e, pertanto, un rischio maggiore di sviluppare metaemoglobinemia.

Emostasi: sebbene gli studi preclinici abbiano mostrato che l'ossido nitrico inibisce l'aggregazione piastrinica, gli studi clinici sono stati contraddittori. Studi clinici controllati non hanno mostrato differenze significative per quanto riguarda le complicanze emorragiche tra i soggetti di controllo e i pazienti trattati con ossido nitrico inalato.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Mancata risposta al trattamento: l'intervallo di responsività al trattamento varia dal 30% al 45%.

Formazione di NO₂: la reazione tra NO e O₂ per formare NO₂ è rapida in presenza di concentrazioni elevate di NO, ma lenta alle concentrazioni terapeutiche raccomandate di ossido nitrico inalato. Negli animali, livelli elevati di NO₂ (> 10 ppm) causano edema polmonare, emorragia alveolare, alterazioni nell'attività del surfattante, iperplasia delle cellule alveolari, accumulo intrapolmonare di fibrina, neutrofili e macrofagi, e la morte.

Inoltre, l'inalazione di NO₂ per periodi prolungati è stata correlata a degenerazione delle cellule interstiziali polmonari ed enfisema moderato.

L'inalazione di 2 ppm di NO₂ nell'uomo aumenta la permeabilità alveolare e la reattività delle vie aeree.

Non sono stati riscontrati aumenti significativi nei livelli di NO₂ con le basse dosi terapeutiche (< 20 ppm) di NO inalato, e l'evidenza di tossicità clinica dovuta a NO₂ nella maggior parte degli studi clinici indica che si tratta di una complicanza molto rara (< 1/10.000). La concentrazione di NO₂ deve essere sempre mantenuta quanto più bassa possibile e < 0,5 ppm.

Effetto di rimbalzo: dopo la brusca interruzione della terapia con ossido nitrico inalato sono molto comuni (> 1/10) reazioni di rimbalzo rapido come intensificazione della vasocostrizione polmonare e ipossiemia, che accelerano il collasso cardiopolmonare.

La cessazione del trattamento con ossido nitrico dopo inalazione prolungata è associata a ipertensione polmonare transitoria, della durata di circa un'ora, in tutti i pazienti.

Clinicamente è stato osservato che dopo 10-30 ore di trattamento con ossido nitrico inalato, la brusca interruzione di NO produce sintomi di rimbalzo in circa il 75% dei pazienti con alterazioni degli scambi gassosi polmonari, la cui principale conseguenza è costituita da gradi variabili di ridotta saturazione dell'ossigeno. In un terzo dei casi, la riduzione della PaO₂ produce instabilità emodinamica essendo superiore alla dose più ampia di ossido nitrico inalato. Riducendo la dose a 1 ppm prima della cessazione del trattamento, l'eventuale riduzione della PaO₂ che ne consegue è minore.

Eventi avversi a lungo termine: da tutti gli studi clinici controllati che sono stati condotti non è emersa alcuna evidenza di reazioni avverse al trattamento con ossido nitrico inalato tali da causare re-ospedalizzazione, assistenza medica speciale, malattia polmonare o sequele neurologiche.

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

Il sovradosaggio di NOXAP si manifesta con aumenti nei livelli di metaemoglobina e di NO₂.

Sintomi e trattamento

Alti livelli di NO₂ possono causare lesioni polmonari acute.

Livelli aumentati di metaemoglobina riducono la capacità di trasporto dell'ossigeno nella circolazione. Negli studi clinici, livelli di NO₂ > 3 ppm, o livelli di metaemoglobina > 7%, sono stati trattati riducendo la dose di ossido nitrico inalato o interrompendone la somministrazione.

Se la metaemoglobinemia non risponde alla riduzione o all'interruzione del trattamento, può essere trattata per via endovenosa con vitamina C, blu di metilene o trasfusione di sangue, a seconda della situazione clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

- **Categoria farmacoterapeutica:** Altri preparati per il sistema respiratorio. Codice ATC: R07AX01

- **Meccanismo d'azione:** L'ossido nitrico è una sostanza naturale che viene prodotta da molte cellule del corpo. Esso rilassa la muscolatura liscia vascolare legandosi alla parte eme della guanilato ciclasi citosolica, attivando la guanilato ciclasi e aumentando i livelli intracellulari di guanosina-3',5'-monofosfato ciclica, che provoca a sua volta vasodilatazione. L'inalazione di ossido nitrico causa vasodilatazione polmonare.
- **Effetti farmacodinamici:** Il valore terapeutico dell'ossido nitrico inalato consiste nel produrre una vasodilatazione polmonare selettiva con effetti cardiovascolari sistemici minimi. Questa selettività polmonare è data dalla sua rapida inattivazione attraverso la reazione con i gruppi eme. La vita media di NO in vivo è solo di pochi secondi.

L'ossido nitrico aumenta la pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO₂) dilatando i vasi polmonari nelle aree più ventilate del polmone, ridistribuendo il flusso ematico polmonare dalle regioni polmonari con indici di ventilazione/perfusione (V/Q) ridotti alle regioni con indici normali. Gli studi mostrano che i suoi effetti farmacodinamici polmonari compaiono a concentrazioni nelle vie aeree di appena 1 ppm.

- **Efficacia e sicurezza clinica**

Studi clinici hanno confermato che, in diverse condizioni patologiche, l'ossido nitrico inalato è in grado di diminuire la resistenza vascolare polmonare e aumentare l'ossigenazione.

L'efficacia dell'ossido nitrico inalato è stata studiata in neonati con insufficienza respiratoria ipossica di varia eziologia. Nel caso di neonati con ipertensione polmonare persistente, l'inalazione di NO migliora l'ossigenazione e riduce il rischio di dover ricorrere all'ossigenazione extracorporea a membrana. La meta-analisi di studi clinici randomizzati in lattanti non affetti da ernia diaframmatica congenita con ipertensione polmonare persistente del neonato (n = 548) ha mostrato che l'inalazione di NO riduce la necessità di ECMO (rischio relativo: 0,73; IC al 95%: da 0,60 a 0,90) e migliora l'ossigenazione (PaO₂ di una media di 53,3 mmHg; IC al 95%: da 44,8 a 61,4; indice di ossigenazione di una media di -12,2; IC al 95%: da -14,1 a -9,9). Nei neonati con insufficienza respiratoria ipossica, una meta-analisi (n=989) ha rivelato che l'inalazione di NO migliora la PaO₂ con una differenza di 46,4 Torr rispetto al gruppo di controllo (IC al 95%, 34,2 e 58,5) e riduce significativamente l'indice di ossigenazione di 10,7 rispetto al gruppo di controllo (IC al 95%: -14,1 e -7,4). L'incidenza di morte o necessità di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) era significativamente ridotta dal trattamento con iNO, con un rischio relativo di 0,72 rispetto al gruppo di controllo (IC al 95%: da 0,6 a 0,87).

Nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia si osservano spesso ipertensione polmonare e aumento della resistenza vascolare polmonare, il più delle volte dopo lo svezzamento dal bypass cardiopolmonare. Ciò è dovuto alla vasocostrizione polmonare probabilmente causata da una risposta infiammatoria alla chirurgia. L'aumento della resistenza vascolare polmonare può causare insufficienza ventricolare destra. È ben documentato che l'ossido nitrico inalato riduce la resistenza vascolare polmonare e attenua l'aumento della pressione arteriosa polmonare, che può causare l'aumento della frazione di eiezione ventricolare destra. Questi effetti stabilizzano l'emodinamica e migliorano l'ossigenazione.

Esiste il possibile problema della retinopatia del prematuro (ROP) indotta dall'iNO nei neonati con età gestazionale inferiore alle 34 settimane, ma questa relazione tra ROP e iNO si basa su dati limitati e non è stata ancora definitivamente confermata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'ossido nitrico è stata studiata negli adulti.

L'ossido nitrico, nella procedura di diluizione che precede la somministrazione, reagisce chimicamente con l'ossigeno per formare biossido di azoto, una sostanza tossica per il corpo.

L'ossido nitrico viene assorbito a livello sistemico dopo l'inalazione. La maggior parte passa attraverso il letto capillare polmonare dove si combina con l'emoglobina, che è saturata con il 60-100% di ossigeno. A questo livello di saturazione dell'ossigeno, l'ossido nitrico si combina

prevalentemente con l'ossiemoglobina per produrre metaemoglobina e nitrato. Se il livello di saturazione dell'ossigeno è basso, l'ossido nitrico può combinarsi con la deossiemoglobina per formare nitrosiemoglobina transitoria, che si trasforma in ossidi di azoto e metaemoglobina quando esposta all'ossigeno. All'interno del sistema polmonare, l'ossido nitrico può combinarsi con l'ossigeno e l'acqua per produrre biossido di azoto e nitrato, rispettivamente, che interagiscono con l'ossiemoglobina per produrre metaemoglobina e nitrato. Pertanto, i prodotti finali dell'ossido nitrico che arrivano nella circolazione sistemica sono prevalentemente metaemoglobina e nitrato.

La formazione di metaemoglobina dipende dal tempo di esposizione e dalle concentrazioni di ossido nitrico. Le concentrazioni di metaemoglobina aumentano nelle prime 8 ore di trattamento con ossido nitrico inalato. Nei pazienti che ricevevano dosi elevate di NO (80 ppm) sono stati osservati livelli di metaemoglobina > 7%.

Il nitrato è stato identificato come metabolita predominante dell'ossido nitrico escreto nell'urina, dove rappresenta > 70% della dose di ossido nitrico inalato. Il rene elimina il nitrato plasmatico a un tasso simile a quello della filtrazione glomerulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi a *dose singola* condotti sui roditori indicano che la dose letale di ossido nitrico è di circa 300 ppm o più.

Gli studi a *dose ripetuta* mostrano che i roditori possono sopravvivere dopo esposizione prolungata all'ossido nitrico fino a livelli di circa 250 ppm. La morte è secondaria all'anossia causata dai livelli elevati di metaemoglobina.

Dagli studi effettuati sui cani è possibile dedurre che la concentrazione letale di NO è di circa 640 ppm per 4 ore di esposizione, mentre l'esposizione a 320 ppm di NO non è letale.

In animali morti per esposizione a NO sono stati registrati livelli di metaemoglobina superiori al 30%. Il recupero dalla metemoglobinemia è rapido, ed è stato registrato un recupero completo in meno di 24 ore. A livelli di 80 ppm di NO somministrati per 3 ore, non è stato osservato alcun aumento della metaemoglobina negli ovini.

Nel tessuto biologico, l'ossido nitrico può formare perossinitrito (-OONO) per reagire con il superossido (O₂⁻), una sostanza instabile che può danneggiare il tessuto tramite ulteriori reazioni di ossidoriduzione. Inoltre, l'ossido nitrico ha un'affinità con le proteine metalliche e può anche reagire con i gruppi sulfidrilici (-SH) delle proteine dando origine a composti nitrosilici. L'importanza clinica della reattività chimica dell'ossido nitrico nel tessuto è sconosciuta.

Tempo di sanguinamento: uno studio condotto su conigli e uomini sani ha rivelato che l'ossido nitrico inalato raddoppia quasi il tempo di sanguinamento.

Non sono stati condotti studi sulla tossicità per la riproduzione o sulla cancerogenicità.

Mutagenesi e genotossicità: vari test preclinici sulla genotossicità con ossido nitrico mostrano un potenziale genotossico positivo. Parte della sua tossicità è mediata dal perossinitrito. Anche se non è stato dimostrato un danno del DNA nelle cellule umane dopo l'esposizione in vivo, studi preclinici in vitro e in vivo (batteri e topi), hanno dimostrato alterazioni cromosomiche NO-indotte. Questo è forse correlato alla formazione di nitrosamine mutagene, alterazioni del DNA o compromissione dei meccanismi di riparazione del DNA. Il significato di questi risultati per l'uso clinico nei neonati e le potenzialità per gli effetti sulle cellule germinali sono sconosciuti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Azoto.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

I seguenti materiali non devono essere utilizzati o essere presenti in alcun apparecchio/dispositivo utilizzato per la somministrazione dell'ossido di azoto: gomma butilica, poliammide e poliuretano.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Seguire tutte le norme riguardanti la manipolazione dei contenitori sotto pressione.
Conservare nella bombola originale.

Non trasferire il contenuto dalla bombola originale a un'altra bombola. Conservare le bombole in posizione verticale in stanze ben ventilate.

Proteggere le bombole da urti, cadute, materiali ossidanti e infiammabili, umidità, fonti di calore o di accensione.

È vietato installare un sistema di condotti per ossido nitrico assieme a un sistema di distribuzione per bombole, una rete fissa o unità terminali.

Conservazione nel reparto di farmacia

Tenere le bombole in un luogo riservato esclusivamente alla conservazione di gas medicinali, che sia ben ventilato, pulito e tenuto sotto chiave. Questo luogo deve includere una speciale struttura separata per la conservazione delle bombole di ossido nitrico.

Conservazione nel reparto di medicina

Le bombole devono essere conservate in un luogo dotato di apposite attrezzature per garantire che restino in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

NOXAP viene conservato in bombole ad alta pressione fabbricate in alluminio o alluminio e uno strato esterno elastomerico. Le valvole che chiudono le bombole sono fabbricate in acciaio inossidabile. Le confezioni delle bombole sono 2 l, 5 l, 10 l, 20 l, 40 l.

NOXAP viene introdotto in tali bombole in forma gassosa a una pressione di 200 bar.

Confezioni (litri)	Pressione di riempimento (bar)	Quantità in litri della miscela da 200 ppm NO/N₂	Quantità in m³ della miscela da 200 ppm NO/N₂
2	200	400	0.400
5	200	945	0.945
10	200	1890	1.890

20	200	3780	3.780
40	200	7560	7.560

Il codice di colore della bombola è blu chiaro per l'ogiva e bianco per il corpo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Generale

Tutto il personale addetto alla manipolazione delle bombole di NOXAP deve avere una conoscenza adeguata delle proprietà di questo gas, di tutte le eventuali precauzioni da adottare, delle procedure da seguire in caso di emergenza, e delle procedure operative corrette per l'installazione.

Trasporto delle bombole

Le bombole devono essere trasportate con l'apposita attrezzatura per garantire che siano protette dal rischio di urti o cadute. Quando i pazienti sottoposti a trattamento con NOXAP vengono trasferiti tra diversi ospedali o reparti del medesimo ospedale, le bombole devono essere separate e adeguatamente fissate in modo che restino in posizione verticale, che non rischiano di cadere, e che non sia modificata inopportuna la somministrazione del medicinale. Particolare attenzione deve essere rivolta alla messa in sicurezza del regolatore di pressione per evitare il rischio di guasti accidentali.

Preparazione per l'uso

- Le valvole della bombola devono essere aperte lentamente.
- Le valvole della bombola o di qualsiasi attrezzatura associata non devono mai essere lubrificate e devono sempre essere tenute prive di oli e grassi.
- Quando si collegano apparecchiature alle bombole, non usare mai una forza eccessiva.

Uso delle bombole

Per evitare qualsiasi tipo di incidente, vanno sempre rispettate le seguenti istruzioni:

- Maneggiare le bombole con cura, in modo che non vengano bruscamente sbalottate o lasciate cadere.
- Spostare le bombole utilizzando esclusivamente veicoli di tipo e dimensione appropriati per questo scopo.
- I gas medicinali vanno usati esclusivamente per scopi medicinali.
- Prima dell'uso, accertarsi sempre che i materiali siano in buone condizioni.
- Non utilizzare la bombola se la valvola non è protetta da un tappo o una calotta.
- La valvola non deve essere aperta in modo brusco.
- Non tentare di riparare la valvola se è difettosa.
- Usare una connessione specifica, oltre che un regolatore di pressione che permetta una pressione equivalente ad almeno 1,5 volte la pressione operativa massima della bombola.
- Per garantire che non vi sia inalazione di NO₂, spurgare il regolatore di pressione con una miscela di azoto/ossido nitrico prima di ogni utilizzo.
- Non afferrare il regolatore di pressione con pinze o tenaglie poiché questo potrebbe danneggiare la guarnizione.
- Durante l'uso, la bombola deve essere saldamente fissata in un supporto adeguato per questo tipo di bombola, al fine di evitare cadute accidentali.

- Rilasciare all'esterno il gas spurgato. Si consiglia di garantire una ventilazione costante e adeguata per l'evacuazione del gas in caso di incidenti o perdite inopportuni.
- È vietato fumare o lasciare fonti di accensione nella zona in cui le bombole sono conservate o negli sfiatatoi.
- Dopo l'uso, chiudere le valvole delle bombole con forza moderata e rilasciare la pressione residua nel regolatore.
- Accertarsi che la valvola della bombola sia sempre chiusa quando non è in uso.

Compatibilità

Tutte le attrezzature, compresi i tubi, i collegamenti e i circuiti, che vengono utilizzati nella somministrazione dell'ossido nitrico devono essere realizzati con materiali compatibili con il gas. Per quanto concerne la corrosione, il sistema di alimentazione può essere diviso in due zone: 1) dalla valvola della bombola all'umidificatore (gas secco) e 2) dall'umidificatore allo sfiatatoio (gas umido che può contenere NO₂). L'evidenza mostra che le miscele secche di NO possono essere utilizzate con la maggior parte dei materiali. Tuttavia, la presenza di biossido di azoto e umidità crea un'atmosfera aggressiva. Tra i materiali metallici, viene raccomandato solo l'acciaio inossidabile. Polietilene (PE) e polipropilene (PP) sono due dei vari polimeri che sono stati testati e possono essere utilizzati nei sistemi di somministrazione per ossido nitrico. Politrifluorocloroetilene, il copolimero esafluoropropene-vinilidene e il politetrafluoroetilene sono stati usati insieme all'ossido nitrico puro e ad altri gas corrosivi e sono considerati inerti.

Istruzioni per lo smaltimento delle bombole

- Non buttare via le bombole vuote. Esse devono essere inviate immediatamente a un deposito per bombole vuote o un'area di conservazione appropriata in attesa di essere ritirate dal fornitore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SOCIEDAD ESPANOLA DE CARBUROS METALICOS, S.A.
AVDA DE LA FAMA, 1
08940 CORNELLA DE LLOBREGAT

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 044491013 - "200 ppm mol/mol, gas medicinale, compresso" bombola in alluminio da 2 L con valvola in acciaio
AIC 044491025 - "200 ppm mol/mol, gas medicinale, compresso" bombola in alluminio da 5 L con valvola in acciaio
AIC 044491037 - "200 ppm mol/mol, gas medicinale, compresso" bombola in alluminio da 10 L con valvola in acciaio
AIC 044491049 - "200 ppm mol/mol, gas medicinale, compresso" bombola in alluminio da 20 L con valvola in acciaio
AIC 044491052 - "200 ppm mol/mol, gas medicinale, compresso" bombola in alluminio da 40 L con valvola in acciaio

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOXAP 800 ppm mol/mol, gas medicinale compresso.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ossido nitrico (NO) 800 ppm mol/mol.

Ossido nitrico (NO) 0,8 ml in azoto (N₂) 999,2 ml.

Una bombola da 2 litri riempita a 200 bar contiene 400 litri (= 0,400 m³) di gas sotto pressione a 1 bar e 15°C.

Una bombola da 5 litri riempita a 200 bar contiene 945 litri (= 0,945 m³) di gas sotto pressione a 1 bar e 15°C.

Una bombola da 10 litri riempita a 200 bar contiene 1890 litri (= 1,890 m³) di gas sotto pressione a 1 bar e 15°C.

Una bombola da 20 litri riempita a 200 bar contiene 3780 litri (= 3,780 m³) di gas sotto pressione a 1 bar e 15°C.

Una bombola da 40 litri riempita a 200 bar contiene 7560 litri (= 7,560 m³) di gas sotto pressione a 1 bar e 15°C.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gas medicinale compresso.

Gas inodore e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di neonati ≥ 34 settimane gestazionali, con insufficienza respiratoria ipossica associata a evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare, al fine di migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità dell'ossigenazione extracorporea a membrana.

Trattamento dell'ipertensione polmonare peri- e post-operatoria in associazione con la cardiocirurgia in adulti, bambini e neonati, al fine di ridurre selettivamente la pressione arteriosa polmonare e migliorare la funzione ventricolare destra e l'ossigenazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN)

La prescrizione di ossido nitrico deve essere supervisionata da un medico specializzato in terapia intensiva neonatale. La prescrizione deve essere limitata alle sole unità neonatali che abbiano ricevuto un'adeguata formazione per l'uso di un sistema di erogazione per ossido nitrico. Noxap deve essere erogato esclusivamente in base alla prescrizione del medico supervisore.

NOXAP deve essere usato esclusivamente dopo aver ottimizzato il supporto respiratorio. NOXAP deve essere usato nei neonati ventilati per cui si preveda la necessità di ventilazione assistita per > 24 ore.

La risposta ottimale a NOXAP nell'insufficienza respiratoria ipossica richiede la presenza di un reclutamento alveolare ottimale ottenuto mediante regolazione della pressione e del volume correnti,

impiego di tensioattivi, della ventilazione ad alta frequenza e della ventilazione con pressione tele-espирatoria positiva, a seconda delle necessità del paziente.

Trattamento dell'ipertensione polmonare associata a cardiocirurgia

La prescrizione di ossido nitrico deve essere supervisionata da un medico specializzato in anestesia cardiotoracica e terapia intensiva, nonché limitata alle sole unità cardiotoraciche le quali abbiano ricevuto un'adeguata formazione per l'uso di un sistema di erogazione per ossido nitrico. Noxap deve essere erogato esclusivamente in base alla prescrizione dell'anestesista o del medico specializzato in terapia intensiva.

Posologia

Trattamento dell'ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN)

Neonati di > 34 settimane gestazionali: La dose massima raccomandata di NOXAP è pari a 20 ppm e non deve essere superata. Non appena possibile dopo l'inizio del trattamento, ed entro le prime 4-24 ore di terapia, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto a 5 ppm o meno, finché i parametri clinici di ossigenazione e pressione arteriosa polmonare non sono entro i limiti desiderati, il che significa titolare la dose in base alle esigenze del singolo paziente. Il trattamento con NOXAP va mantenuto finché non si osserva un miglioramento nell'ossigenazione del neonato, tale che la frazione di ossigeno inalato sia ridotta a valori inferiori al 60% ($FiO_2 < 0,60$).

Il trattamento con NOXAP può proseguire finché non si risolve la desaturazione dell'ossigeno e il paziente è pronto per l'interruzione graduale del trattamento. La durata richiesta del trattamento con NOXAP è variabile ma deve essere il più breve possibile, solitamente < 4 giorni. Se non c'è risposta all'ossido nitrico inalato, consultare la sezione 4.4.

Sospensione del trattamento

Dato il rischio di un effetto di "rimbalzo", la somministrazione di NOXAP non deve essere interrotta bruscamente. Il trattamento con NOXAP deve essere interrotto solo dopo la stabilizzazione dei parametri clinici desiderati entro limiti soddisfacenti o, in caso di insufficienza respiratoria ipossica, quando la ventilazione assistita (FiO_2 e PEEP) richiesta è stata sostanzialmente ridotta, oppure dopo 96 ore di trattamento.

Dopo la decisione di interrompere il trattamento con NOXAP, la concentrazione di ossido nitrico inalato deve essere ridotta a 1 ppm in un periodo da 30 minuti a un'ora.

Nei casi di insufficienza respiratoria ipossica, se l'ossigenazione è stabile durante la somministrazione di NOXAP a 1 ppm, è necessario aumentare la FiO_2 del 10-20%, dopo di che può essere interrotto il trattamento con NOXAP. Il paziente dovrà essere attentamente monitorato per eventuali segni di ipossiemia e, se l'ossigenazione scende più del 20%, è necessario riprendere il trattamento con NOXAP a 5 ppm, per interromperlo successivamente solo dopo altre 12-24 ore di trattamento e dopo aver valutato il livello di ossigenazione. Se i criteri per l'interruzione del trattamento con NOXAP non sono soddisfatti dopo 4 giorni di trattamento, il neonato dovrà essere sottoposto a una valutazione diagnostica approfondita per individuare eventuali malattie concomitanti.

Ipertensione polmonare associata alla cardiocirurgia

Il trattamento con NOXAP deve essere eseguito solo dopo aver ottimizzato il supporto ventilatorio conservativo. Negli studi clinici, l'ossido nitrico inalato è stato somministrato nella fase peri-operatoria in aggiunta ad altri regimi di trattamento standard, compresi medicinali inotropi e vasoattivi. Il trattamento con NOXAP deve essere accompagnato da uno stretto monitoraggio dell'emodinamica e dell'ossigenazione. La dose deve essere appropriata per le condizioni cliniche del paziente (gravità dell'ipertensione arteriosa polmonare) e per il gruppo di età (neonato, bambino o adulto). La dose iniziale raccomandata è pari a 20 ppm. La dose deve essere titolata alla dose minima efficace e, solo in casi eccezionali, può essere aumentata oltre 20 ppm fino a un massimo di 40 ppm.

Gli effetti dell'ossido nitrico inalato sono rapidi, con la diminuzione della pressione arteriosa polmonare e il miglioramento dell'ossigenazione osservati entro 5-20 minuti. In caso di risposta insufficiente, la dose può essere titolata dopo un minimo di 10 minuti. L'interruzione del trattamento

va considerata se, dopo 30 minuti di trattamento iniziale, non ci sono effetti benefici sui parametri emodinamici e di ossigenazione desiderati.

Il trattamento può essere iniziato in qualsiasi momento durante il periodo perioperatorio al fine di migliorare l'emodinamica polmonare e l'ossigenazione. Negli studi clinici, il trattamento è stato spesso avviato prima della separazione dal bypass cardiopolmonare. Il trattamento con ossido nitrico inalato è stato somministrato per un massimo di 7 giorni nella fase peri-operatoria, ma sono più comuni 24-48 ore di trattamento.

Data la possibile formazione di livelli tossici di NO₂ durante l'inalazione di NO, il livello di NO₂ nella miscela di gas inalata deve essere continuamente monitorato.

La durata richiesta del trattamento con NOXAP dipende dalla patologia e dalla risposta al NO inalato dei pazienti. La sospensione del trattamento con NOXAP va tentata a intervalli finché l'emodinamica polmonare non è stabile.

Sospensione del trattamento

I tentativi di sospensione del trattamento con NOXAP devono iniziare non appena l'emodinamica del paziente è diventata stabile, riducendo al contempo il supporto ventilatorio e inotropo. L'interruzione del trattamento con ossido nitrico inalato deve essere graduale, riducendo la dose a 1 ppm nel giro di 30 minuti e tenendo sotto stretta osservazione l'emodinamica sistemica e centrale prima di cessare la terapia. L'interruzione del trattamento deve essere tentata almeno ogni 12 ore se l'emodinamica e l'ossigenazione del paziente sono stabili con basse dosi di NOXAP. Se l'interruzione dell'ossido nitrico inalato è troppo rapida, vi è il rischio di un aumento di rimbalzo nella pressione arteriosa polmonare con conseguente instabilità circolatoria.

Informazioni aggiuntive per particolari popolazioni di pazienti

Non sono disponibili informazioni rilevanti per raccomandare un aggiustamento del dosaggio nelle popolazioni speciali, come ad esempio pazienti con compromissione renale/epatica o pazienti geriatrici. Si raccomanda pertanto cautela nel valutare il trattamento con NOXAP in queste popolazioni di pazienti.

Modo di somministrazione

I vari mezzi di somministrazione di NOXAP influenzano il profilo di tossicità del medicinale e le raccomandazioni per il modo di somministrazione da seguire.

- **Uso assieme alla ventilazione meccanica**

L'inalazione di ossido nitrico avviene normalmente tramite il ventilatore meccanico del paziente, e comporta la diluizione del gas con una miscela di ossigeno/aria utilizzando uno specifico dispositivo di somministrazione per ossido nitrico che è stato approvato per l'uso clinico secondo gli standard della Comunità Europea (marchio CE). La somministrazione endotracheale diretta senza diluizione è controindicata dato il rischio di lesione locale della mucosa dopo il contatto con elevate concentrazioni di ossido nitrico. Il sistema di somministrazione deve erogare una concentrazione costante di NOXAP inalato, a prescindere dal tipo di apparecchiatura per la ventilazione utilizzata.

NOXAP può essere somministrato tramite ventilazione a flusso continuo o intermittente attraverso il ramo inspiratorio del circuito del ventilatore.

In caso di pazienti sottoposti a ventilazione a flusso intermittente, l'uso di flussi continui di NO può generare concentrazioni maggiori di NO₂, nonché l'accumulo di piccole quantità di NO nel ramo inspiratorio del circuito durante l'espiazione del paziente, dato che è una fonte di concentrazione maggiore di NO e concentrazione minore di FiO₂. Per evitare questo problema, il sistema di somministrazione per ossido nitrico nel sistema di ventilazione a flusso intermittente dovrà evitare tali picchi di concentrazione. Si raccomanda la somministrazione sequenziale sincronizzata nella fase inspiratoria.

- **Uso con le macchine per anestesia**

La somministrazione di NOXAP tramite un raccordo a Y sul ramo inspiratorio della macchina per anestesia e vicino al paziente è un modo di somministrazione che richiede particolare cura per

rimuovere eventuali residui espirati di ossido nitrico e NO₂. Questo perché la macchina per anestesia è un sistema semi-chiuso ed esiste un maggiore accumulo di ossido nitrico e biossido di azoto espirati. Per aiutare a prevenire fluttuazioni estreme di ossido nitrico inspirato e il raggiungimento di livelli tossici di NO₂, devono essere opportunamente installati filtri per rimuovere l'ossido nitrico e il biossido di azoto espirati.

- **Monitoraggio della somministrazione di Noxap**

L'ossido nitrico deve miscelarsi correttamente con gli altri gas nel circuito del ventilatore. Si consiglia di garantire il tempo di contatto minore possibile tra ossido nitrico e ossigeno nel circuito inspiratorio, al fine di limitare il rischio di formazione di derivati tossici dell'ossidazione nel gas inalato. Si raccomanda pertanto di somministrare l'ossido nitrico attraverso il ramo inspiratorio del circuito di ventilazione o sopra il raccordo a Y. Questo dovrebbe distare almeno 15 cm dalla bocca del paziente per consentire spazio sufficiente per la creazione di una miscela omogenea con il gas proveniente dal ventilatore.

Per evitare errori nel dosaggio, la concentrazione di NOXAP inalato deve essere continuamente monitorata e regolata di conseguenza nel ramo inspiratorio del circuito, vicino al paziente e accanto alla punta del tubo endotracheale. La concentrazione di biossido di azoto (NO₂) e la FiO₂ devono essere monitorate nella stessa posizione nel circuito usando un apparato di monitoraggio perfettamente tarato e omologato CE. La concentrazione di biossido di azoto nella miscela inalata deve essere la più bassa possibile e, se supera 0,5 ppm senza che la causa sia un malfunzionamento del sistema di somministrazione, è necessario ridurre la dose di NOXAP e/o la FiO₂.

È inoltre essenziale per la sicurezza del paziente che vengano installati e configurati allarmi appropriati per l'ossido nitrico (± 2 ppm della dose prescritta), per NO₂ (massimo 0,5 ppm) e per la FiO₂ ($\pm 0,05$). La comparsa di variazioni impreviste nella concentrazione di NOXAP richiede la ricerca di eventuali difetti del sistema di somministrazione e una nuova taratura dell'analizzatore. È anche necessario controllare la pressione di NOXAP nella bombola, in modo da poter sostituire quest'ultima senza interrompere né modificare il trattamento. Inoltre, è necessario avere una fornitura di bombole di riserva, per consentire la sostituzione della bombola, quando necessario. In caso di interruzione della corrente elettrica, è necessaria una batteria di emergenza. Il trattamento con NOXAP deve essere disponibile sia per la ventilazione meccanica che quella manuale, in modo da continuare il trattamento durante l'eventuale trasporto del paziente o durante la rianimazione. Il medico deve avere facile accesso alla testa del paziente per somministrare le eventuali forniture di riserva di ossido nitrico richieste.

Limiti di esposizione per il personale ospedaliero

Nella maggior parte dei paesi, il limite superiore legale di esposizione media del personale all'ossido nitrico è pari a 25 ppm per 8 ore (30 mg/m³), mentre per il biossido di azoto è di 2-3 ppm (4-6 mg/m³). Per estrapolazione, questi limiti indicano che per le unità di terapia intensiva dove l'ossido nitrico inalato può essere somministrato per periodi di 24 ore, sono raccomandati livelli atmosferici ambientali di NO₂ < 1,5 ppm, ed è obbligatorio il monitoraggio continuo dei livelli atmosferici ambientali di NO₂.

Monitoraggio della formazione di biossido di azoto

La formazione di biossido di azoto è rapida nelle miscele gassose contenenti ossido nitrico e ossigeno, con quantità che dipendono dalle concentrazioni di NO e di O₂. NO₂ è un gas tossico che può provocare una reazione infiammatoria nelle vie respiratorie e, per questo motivo, la sua formazione deve essere strettamente monitorata.

Subito prima di iniziare il trattamento, è necessario applicare le procedure appropriate per liberare il sistema da NO₂. La concentrazione di NO₂ deve essere mantenuta più bassa possibile e sempre < 0,5 ppm. Se il livello di NO₂ è > 0,5 ppm, è necessario verificare il sistema di somministrazione per eventuali difetti, ripetere la taratura dell'analizzatore di NO₂ e, se possibile, ridurre la concentrazione di NOXAP e/o la FiO₂.

Monitoraggio della formazione di metaemoglobina (MetHb)

Dopo l'inalazione, l'ossido nitrico viene rapidamente trasformato generando prevalentemente metaemoglobina e nitrato che raggiungono la circolazione sistemica, dove il nitrato viene escreto dal rene, mentre la metaemoglobina viene ridotta a opera della metaemoglobina reductasi. I neonati possiedono bassi livelli dell'enzima MetHb reductasi rispetto agli adulti, quindi richiedono un monitoraggio particolarmente accurato delle concentrazioni sieriche di metaemoglobina. Il livello di MetHb deve essere misurato entro 4 ore dall'inizio della terapia con NOXAP utilizzando un analizzatore che distingua correttamente l'emoglobina fetale dalla MetHb. Se la MetHb è >2,5%, la dose di NOXAP deve essere ridotta. Se è >5%, è necessario sospendere il trattamento con NOXAP e valutare se sia necessaria la somministrazione di agenti riducenti, come ad esempio blu di metilene. Anche se gli aumenti clinicamente significativi nel livello di MetHb sono rari e le misurazioni iniziali indicano livelli bassi, si consiglia di ripetere le misurazioni di MetHb ogni 12-24 ore.

4.3 Controindicazioni

- Neonati con tendenza documentata allo shunt destra-sinistra o affetti da shunt sinistra-destra significativo.
- Pazienti con carenza congenita o acquisita di metaemoglobina reductasi (MetHb reductasi) o di glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Precauzioni per evitare l'esposizione durante la terapia con NOXAP inalato

- Seguire le procedure operative standard per la preparazione e l'uso di NOXAP.
- Installare sistemi di recupero dei gas sui dispositivi di ventilazione per catturare l'aria espirata del paziente.
- Prelevare campioni d'aria durante la formazione dei terapeuti sull'uso del trattamento con iNO.
- Possono essere forniti dispositivi di allarme personali portatili, che avvertano il personale se i livelli ambientali di NO o di NO₂ superano i limiti di sicurezza sul lavoro.

Precauzioni per evitare lo svuotamento accidentale di una bombola e altre azioni

La perdita spontanea di ossido nitrico da una bombola è molto rara, dati gli esaurienti controlli eseguiti nelle aree di riempimento. Si può avere un rilascio accidentale se la bombola cade pesantemente in modo da danneggiare la valvola. Si tratterebbe di un caso eccezionale perché bombole e valvole devono essere conformi alla norma EN 962 sui dispositivi di protezione e i test delle valvole per bombole di gas.

Per evitare questo problema:

- Il personale ospedaliero deve mantenere sempre la bombola in posizione verticale e accertarsi che sia saldamente fissata per evitare che cada o si ribalti.
- Le bombole devono essere maneggiate con cura, in modo che non vengano bruscamente sbalottate o lasciate cadere.
- Spostare le bombole utilizzando esclusivamente veicoli di tipo e dimensioni appropriate, nonché attrezzature adeguate a tale scopo.
- In caso di rilascio accidentale, le perdite di NO gassoso possono essere rilevate in base al caratteristico colore arancio-marrone e all'odore dolce e metallico pungente. Le azioni raccomandate sono di evacuare la stanza e aprire le finestre verso l'esterno.
- Nei magazzini e armadi per bombole è necessario installare un ventilatore che evacui direttamente all'esterno, al fine di mantenere una pressione negativa nell'area di conservazione delle bombole.
- Potrebbe essere utile l'installazione di un sistema di monitoraggio continuo per NO e N₂ al fine di controllare le loro concentrazioni nelle aree di conservazione per bombole di NO e nelle aree destinate all'assistenza respiratoria, in modo da avvisare il personale in caso di rilascio accidentale.
- Il gas di azoto può spostare l'aria ambientale e ridurre il livello di ossigeno nell'ambiente.

Formazione prima della somministrazione del prodotto

Prima della somministrazione, è necessario formare adeguatamente unità ed equipe professionali specializzate sulle procedure operative standard per l'uso del sistema di somministrazione per ossido nitrico.

Gli elementi chiave da includere nella formazione del personale ospedaliero sono:

- Conoscenza del metodo corretto per stabilire la configurazione e le connessioni tra la bombola di NOXAP, il sistema di somministrazione e l'apparecchiatura per la ventilazione assistita del paziente.
- Aspetti operativi:
 - Prima dell'uso, consultare la lista di controllo (una serie di passaggi da seguire subito prima di iniziare il trattamento in ogni paziente, al fine di garantire che il sistema funzioni correttamente e che NO₂ sia stato evacuato dal sistema).
 - Configurazione dell'apparecchiatura per somministrare la concentrazione di ossido nitrico.
 - Configurazione dei limiti di allarme massimi e minimi nell'apparecchiatura per il monitoraggio di NO, NO₂ e O₂.
 - Uso del sistema di somministrazione di riserva manuale.
 - Procedure corrette per sostituire la bombola e spurgare il sistema.
 - Allarmi per le avarie.
 - Taratura dell'apparecchiatura per il monitoraggio di NO, NO₂ e O₂.
 - Procedure di controllo mensili del sistema.

Valutazione della risposta al trattamento

Nei neonati oltre le 34 settimane gestazionali, con insufficienza respiratoria ipossica associata a evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare, una percentuale di pazienti che ha ricevuto la terapia con NO inalato non risponde al trattamento. La percentuale di non-responder varia dal 30% al 45%, a seconda dei valori clinici prestabiliti per la risposta favorevole. Gli indicatori di risposta convenzionali includono un aumento del 20% nell'indice di ossigenazione e/o una riduzione del 20% nella pressione arteriosa polmonare. Nei bambini, è stata indicata una risposta inferiore nell'ossigenazione nei neonati con sindrome da aspirazione di meconio. Inoltre, non è stata dimostrata l'efficacia dell'uso di NO inalato nei pazienti con ernia diaframmatica congenita negli studi clinici.

Se la risposta clinica non è considerata adeguata dopo 4-6 ore dalla somministrazione di NOXAP, saranno analizzate le seguenti possibilità:

- Se le condizioni del paziente continuano a deteriorarsi o non vi è alcun miglioramento, con la situazione definita in base a criteri prestabiliti, si deve valutare l'impiego di un sistema di soccorso come ad esempio la ECMO, se indicata e possibile. Livelli costantemente elevati dell'indice di ossigenazione (> 20) o del gradiente di ossigeno alveolo-arterioso ($AaO_2 > 600$) dopo 4 ore di terapia con iNO indicano la necessità urgente di avviare la terapia con ECMO. In una situazione di mancata risposta alla somministrazione di NOXAP, il trattamento deve essere sospeso, ma non va interrotto improvvisamente poiché potrebbe provocare un aumento della pressione arteriosa polmonare (PAP) e/o il deterioramento dell'ossigenazione del sangue (PaO₂). Entrambe le situazioni possono verificarsi anche nei neonati che non mostrano alcuna risposta evidente al trattamento con NOXAP. L'interruzione graduale dell'ossido nitrico inalato deve avvenire con cautela (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione: Sospensione del trattamento).
- In caso di pazienti che devono essere trasferiti in un altro ospedale, è necessario garantire la somministrazione di ossido nitrico durante il trasporto del paziente, al fine di evitare qualsiasi peggioramento dello stato di salute dovuto alla brusca interruzione del trattamento con NOXAP.

Monitoraggio della funzione ventricolare

Per quanto riguarda la comunicazione interventricolare o interatriale, l'inalazione di NOXAP provoca un aumento dello shunt sinistra-destra dovuto all'effetto vasodilatatorio dell'ossido nitrico sul polmone.

Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, l'aumento del flusso ematico polmonare potrebbe causare insufficienza cardiaca e formazione di edema polmonare. In questa situazione, è importante

un attento monitoraggio di parametri quali gittata cardiaca, pressione atriale sinistra, o pressione d'incuneamento dei capillari polmonari. Prima di somministrare l'ossido nitrico si raccomanda pertanto di eseguire una cateterizzazione dell'arteria polmonare o un esame ecocardiografico dell'emodinamica centrale.

Monitoraggio dell'emostasi

I test negli animali hanno dimostrato che NO può interagire con l'emostasi aumentando il tempo di sanguinamento. I dati negli umani adulti sono contraddittori, e studi controllati randomizzati sui neonati non hanno mostrato alcun aumento nelle complicanze emorragiche significative. È dunque raccomandato un monitoraggio dei tempi di sanguinamento quando la somministrazione di NOXAP si estende per oltre 24 ore nei pazienti che soffrono di anomalie numeriche o funzionali delle piastrine, deficit nei fattori della coagulazione, o che sono sottoposti a trattamento anticoagulante.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ossigeno: in presenza di ossigeno, l'ossido nitrico si ossida rapidamente producendo derivati che sono tossici per l'epitelio dei bronchioli e la membrana alveolo-capillare. Il biossido di azoto (NO₂) è il composto principale che si forma, e durante il trattamento con ossido nitrico, la concentrazione di NO₂ deve essere < 0,5 ppm nell'intervallo di dosaggio < 20 ppm di ossido nitrico. Se, in qualsiasi momento, la concentrazione di NO₂ supera 1 ppm, la dose di ossido nitrico deve essere ridotta immediatamente. Vedere le informazioni sul monitoraggio di NO₂ nel paragrafo 4.2.

Donatori di NO: i composti donatori di ossido nitrico, nitroprussiato sodico e nitroglicerina inclusi, possono avere un effetto additivo per NOXAP®200, per quanto riguarda il rischio di sviluppare metemoglobinemia.

Quando assieme all'ossido nitrico si somministrano farmaci che aumentano le concentrazioni di metaemoglobina (ad esempio alchilnitriti, sulfamidici e prilocaina) esiste un rischio aumentato di metemoglobinemia. Di conseguenza, i medicinali che aumentano la metaemoglobina devono essere usati con cautela durante la terapia con ossido nitrico inalato.

Con la somministrazione di vasocostrittori (almitrina, fenilefrina), prostaciclina, e inibitori della fosfodiesterasi sono stati segnalati effetti sinergici, ma senza aumento degli eventi avversi.

L'ossido nitrico inalato è stato usato contemporaneamente a tolazolina, dopamina, dobutamina, noradrenalina, steroidi e surfattanti, senza osservare interazioni farmacologiche.

Studi sperimentali suggeriscono che l'ossido nitrico, e anche il biossido di azoto, possano reagire chimicamente con il surfattante e le relative proteine senza conseguenze cliniche documentate.

Anche se non sono stati condotti studi controllati, gli studi clinici su pazienti con somministrazione ambulatoriale prolungata non hanno fatto registrare interazioni alimentari.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di NOXAP nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva. Sono tuttavia prevedibili effetti nocivi poiché la metaemoglobina è considerata dannosa per il feto, e l'ossido nitrico ha mostrato un potenziale genotossico (vedere paragrafo 5.3) dato dall'induzione di alterazioni strutturali del DNA. Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto.

NOXAP non deve essere usato durante la gravidanza salvo quando le condizioni cliniche delle donne richiedono il trattamento con NOXAP.

Allattamento

Non è noto se NOXAP o suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano.

Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti.

Durante il trattamento con NOXAP l'allattamento con latte materno deve essere interrotto.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

Neonati e pazienti ospedalizzati: non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse note sono state classificate per sistemi e organi.

Non è facile ottenere una classificazione basata sulla frequenza perché mancano studi dettagliati. Tuttavia, per alcune reazioni avverse, la letteratura pubblicata fornisce dati che consentono di formulare una stima ragionevole della frequenza come di seguito sintetizzato.

Descrizione delle frequenze: molto comune ($> 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Metaemoglobinemia: lo sviluppo della metaemoglobinemia è dose-dipendente, essendo una frequente complicanza nell'inalazione di NO ad alte concentrazioni. Livelli aumentati di metaemoglobina causano ipossia tissutale.

La formazione di metaemoglobina oltre il 5% associata all'inalazione di ossido nitrico inalato a concentrazioni < 20 ppm è molto rara ($< 1/10.000$).

Nella popolazione pediatrica, i neonati hanno un'attività ridotta della MetHb reductasi e, pertanto, un rischio maggiore di sviluppare metaemoglobinemia.

Emostasi: sebbene gli studi preclinici abbiano mostrato che l'ossido nitrico inibisce l'aggregazione piastrinica, gli studi clinici sono stati contraddittori. Studi clinici controllati non hanno mostrato differenze significative per quanto riguarda le complicanze emorragiche tra i soggetti di controllo e i pazienti trattati con ossido nitrico inalato.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Mancata risposta al trattamento: l'intervallo di responsività al trattamento varia dal 30% al 45%.

Formazione di NO₂: la reazione tra NO e O₂ per formare NO₂ è rapida in presenza di concentrazioni elevate di NO, ma lenta alle concentrazioni terapeutiche raccomandate di ossido nitrico inalato. Negli animali, livelli elevati di NO₂ (> 10 ppm) causano edema polmonare, emorragia alveolare, alterazioni nell'attività del surfattante, iperplasia delle cellule alveolari, accumulo intrapolmonare di fibrina, neutrofili e macrofagi, e la morte.

Inoltre, l'inalazione di NO₂ per periodi prolungati è stata correlata a degenerazione delle cellule interstiziali polmonari ed enfisema moderato.

L'inalazione di 2 ppm di NO₂ nell'uomo aumenta la permeabilità alveolare e la reattività delle vie aeree.

Non sono stati riscontrati aumenti significativi nei livelli di NO₂ con le basse dosi terapeutiche (< 20 ppm) di NO inalato, e l'evidenza di tossicità clinica dovuta a NO₂ nella maggior parte degli studi clinici indica che si tratta di una complicanza molto rara (< 1/10.000). La concentrazione di NO₂ deve essere sempre mantenuta quanto più bassa possibile e < 0,5 ppm.

Effetto di rimbalzo: dopo la brusca interruzione della terapia con ossido nitrico inalato sono molto comuni (> 1/10) reazioni di rimbalzo rapido come intensificazione della vasocostrizione polmonare e ipossiemia, che accelerano il collasso cardiopolmonare.

La cessazione del trattamento con ossido nitrico dopo inalazione prolungata è associata a ipertensione polmonare transitoria, della durata di circa un'ora, in tutti i pazienti.

Clinicamente è stato osservato che dopo 10-30 ore di trattamento con ossido nitrico inalato, la brusca interruzione di NO produce sintomi di rimbalzo in circa il 75% dei pazienti con alterazioni degli scambi gassosi polmonari, la cui principale conseguenza è costituita da gradi variabili di ridotta saturazione dell'ossigeno. In un terzo dei casi, la riduzione della PaO₂ produce instabilità emodinamica essendo superiore alla dose più ampia di ossido nitrico inalato. Riducendo la dose a 1 ppm prima della cessazione del trattamento, l'eventuale riduzione della PaO₂ che ne consegue è minore.

Eventi avversi a lungo termine: da tutti gli studi clinici controllati che sono stati condotti non è emersa alcuna evidenza di reazioni avverse al trattamento con ossido nitrico inalato tali da causare re-ospedalizzazione, assistenza medica speciale, malattia polmonare o sequele neurologiche.

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

Il sovradosaggio di NOXAP si manifesta con aumenti nei livelli di metaemoglobina e di NO₂.

Sintomi e trattamento

Alti livelli di NO₂ possono causare lesioni polmonari acute.

Livelli aumentati di metaemoglobina riducono la capacità di trasporto dell'ossigeno nella circolazione. Negli studi clinici, livelli di NO₂ > 3 ppm, o livelli di metaemoglobina > 7%, sono stati trattati riducendo la dose di ossido nitrico inalato o interrompendone la somministrazione.

Se la metaemoglobinemia non risponde alla riduzione o all'interruzione del trattamento, può essere trattata per via endovenosa con vitamina C, blu di metilene o trasfusione di sangue, a seconda della situazione clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

- **Categoria farmacoterapeutica:** Altri preparati per il sistema respiratorio. Codice ATC: R07AX01

- **Meccanismo d'azione:** L'ossido nitrico è una sostanza naturale che viene prodotta da molte cellule del corpo. Esso rilassa la muscolatura liscia vascolare legandosi alla parte eme della guanilato ciclasi citosolica, attivando la guanilato ciclasi e aumentando i livelli intracellulari di guanosina-3',5'-monofosfato ciclica, che provoca a sua volta vasodilatazione. L'inalazione di ossido nitrico causa vasodilatazione polmonare.
- **Effetti farmacodinamici:** Il valore terapeutico dell'ossido nitrico inalato consiste nel produrre una vasodilatazione polmonare selettiva con effetti cardiovascolari sistemici minimi. Questa selettività polmonare è data dalla sua rapida inattivazione attraverso la reazione con i gruppi eme. La vita media di NO in vivo è solo di pochi secondi.

L'ossido nitrico aumenta la pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO₂) dilatando i vasi polmonari nelle aree più ventilate del polmone, ridistribuendo il flusso ematico polmonare dalle regioni polmonari con indici di ventilazione/perfusione (V/Q) ridotti alle regioni con indici normali. Gli studi mostrano che i suoi effetti farmacodinamici polmonari compaiono a concentrazioni nelle vie aeree di appena 1 ppm.

- **Efficacia e sicurezza clinica**

Studi clinici hanno confermato che, in diverse condizioni patologiche, l'ossido nitrico inalato è in grado di diminuire la resistenza vascolare polmonare e aumentare l'ossigenazione.

L'efficacia dell'ossido nitrico inalato è stata studiata in neonati con insufficienza respiratoria ipossica di varia eziologia. Nel caso di neonati con ipertensione polmonare persistente, l'inalazione di NO migliora l'ossigenazione e riduce il rischio di dover ricorrere all'ossigenazione extracorporea a membrana. La meta-analisi di studi clinici randomizzati in lattanti non affetti da ernia diaframmatica congenita con ipertensione polmonare persistente del neonato (n = 548) ha mostrato che l'inalazione di NO riduce la necessità di ECMO (rischio relativo: 0,73; IC al 95%: da 0,60 a 0,90) e migliora l'ossigenazione (PaO₂ di una media di 53,3 mmHg; IC al 95%: da 44,8 a 61,4; indice di ossigenazione di una media di -12,2; IC al 95%: da -14,1 a -9,9). Nei neonati con insufficienza respiratoria ipossica, una meta-analisi (n=989) ha rivelato che l'inalazione di NO migliora la PaO₂ con una differenza di 46,4 Torr rispetto al gruppo di controllo (IC al 95%, 34,2 e 58,5) e riduce significativamente l'indice di ossigenazione di 10,7 rispetto al gruppo di controllo (IC al 95%: -14,1 e -7,4). L'incidenza di morte o necessità di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) era significativamente ridotta dal trattamento con iNO, con un rischio relativo di 0,72 rispetto al gruppo di controllo (IC al 95%: da 0,6 a 0,87).

Nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia si osservano spesso ipertensione polmonare e aumento della resistenza vascolare polmonare, il più delle volte dopo lo svezzamento dal bypass cardiopolmonare. Ciò è dovuto alla vasocostrizione polmonare probabilmente causata da una risposta infiammatoria alla chirurgia. L'aumento della resistenza vascolare polmonare può causare insufficienza ventricolare destra. È ben documentato che l'ossido nitrico inalato riduce la resistenza vascolare polmonare e attenua l'aumento della pressione arteriosa polmonare, che può causare l'aumento della frazione di eiezione ventricolare destra. Questi effetti stabilizzano l'emodinamica e migliorano l'ossigenazione.

Esiste il possibile problema della retinopatia del prematuro (ROP) indotta dall'iNO nei neonati con età gestazionale inferiore alle 34 settimane, ma questa relazione tra ROP e iNO si basa su dati limitati e non è stata ancora definitivamente confermata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'ossido nitrico è stata studiata negli adulti.

L'ossido nitrico, nella procedura di diluizione che precede la somministrazione, reagisce chimicamente con l'ossigeno per formare biossido di azoto, una sostanza tossica per il corpo.

L'ossido nitrico viene assorbito a livello sistemico dopo l'inalazione. La maggior parte passa attraverso il letto capillare polmonare dove si combina con l'emoglobina, che è saturata con il 60-100% di ossigeno. A questo livello di saturazione dell'ossigeno, l'ossido nitrico si combina

prevalentemente con l'ossiemoglobina per produrre metaemoglobina e nitrato. Se il livello di saturazione dell'ossigeno è basso, l'ossido nitrico può combinarsi con la deossiemoglobina per formare nitrosiemoglobina transitoria, che si trasforma in ossidi di azoto e metaemoglobina quando esposta all'ossigeno. All'interno del sistema polmonare, l'ossido nitrico può combinarsi con l'ossigeno e l'acqua per produrre biossido di azoto e nitrato, rispettivamente, che interagiscono con l'ossiemoglobina per produrre metaemoglobina e nitrato. Pertanto, i prodotti finali dell'ossido nitrico che arrivano nella circolazione sistemica sono prevalentemente metaemoglobina e nitrato.

La formazione di metaemoglobina dipende dal tempo di esposizione e dalle concentrazioni di ossido nitrico. Le concentrazioni di metaemoglobina aumentano nelle prime 8 ore di trattamento con ossido nitrico inalato. Nei pazienti che ricevevano dosi elevate di NO (80 ppm) sono stati osservati livelli di metaemoglobina > 7%.

Il nitrato è stato identificato come metabolita predominante dell'ossido nitrico escreto nell'urina, dove rappresenta > 70% della dose di ossido nitrico inalato. Il rene elimina il nitrato plasmatico a un tasso simile a quello della filtrazione glomerulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi a *dose singola* condotti sui roditori indicano che la dose letale di ossido nitrico è di circa 300 ppm o più.

Gli studi a *dose ripetuta* mostrano che i roditori possono sopravvivere dopo esposizione prolungata all'ossido nitrico fino a livelli di circa 250 ppm. La morte è secondaria all'anossia causata dai livelli elevati di metaemoglobina.

Dagli studi effettuati sui cani è possibile dedurre che la concentrazione letale di NO è di circa 640 ppm per 4 ore di esposizione, mentre l'esposizione a 320 ppm di NO non è letale.

In animali morti per esposizione a NO sono stati registrati livelli di metaemoglobina superiori al 30%. Il recupero dalla metemoglobinemia è rapido, ed è stato registrato un recupero completo in meno di 24 ore. A livelli di 80 ppm di NO somministrati per 3 ore, non è stato osservato alcun aumento della metaemoglobina negli ovini.

Nel tessuto biologico, l'ossido nitrico può formare perossinitrito (-OONO) per reagire con il superossido (O₂⁻), una sostanza instabile che può danneggiare il tessuto tramite ulteriori reazioni di ossidoriduzione. Inoltre, l'ossido nitrico ha un'affinità con le proteine metalliche e può anche reagire con i gruppi sulfidrilici (-SH) delle proteine dando origine a composti nitrosilici. L'importanza clinica della reattività chimica dell'ossido nitrico nel tessuto è sconosciuta.

Tempo di sanguinamento: uno studio condotto su conigli e uomini sani ha rivelato che l'ossido nitrico inalato raddoppia quasi il tempo di sanguinamento.

Non sono stati condotti studi sulla tossicità per la riproduzione o sulla cancerogenicità.

Mutagenesi e genotossicità: vari test preclinici sulla genotossicità con ossido nitrico mostrano un potenziale genotossico positivo. Parte della sua tossicità è mediata dal perossinitrito. Anche se non è stato dimostrato un danno del DNA nelle cellule umane dopo l'esposizione in vivo, studi preclinici in vitro e in vivo (batteri e topi), hanno dimostrato alterazioni cromosomiche NO-indotte. Questo è forse correlato alla formazione di nitrosamine mutagene, alterazioni del DNA o compromissione dei meccanismi di riparazione del DNA. Il significato di questi risultati per l'uso clinico nei neonati e le potenzialità per gli effetti sulle cellule germinali sono sconosciuti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Azoto.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

I seguenti materiali non devono essere utilizzati o essere presenti in alcun apparecchio/dispositivo utilizzato per la somministrazione dell'ossido di azoto: gomma butilica, poliammide e poliuretano.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Seguire tutte le norme riguardanti la manipolazione dei contenitori sotto pressione.
Conservare nella bombola originale.

Non trasferire il contenuto dalla bombola originale a un'altra bombola. Conservare le bombole in posizione verticale in stanze ben ventilate.

Proteggere le bombole da urti, cadute, materiali ossidanti e infiammabili, umidità, fonti di calore o di accensione.

È vietato installare un sistema di condotti per ossido nitrico assieme a un sistema di distribuzione per bombole, una rete fissa o unità terminali.

Conservazione nel reparto di farmacia

Tenere le bombole in un luogo riservato esclusivamente alla conservazione di gas medicinali, che sia ben ventilato, pulito e tenuto sotto chiave. Questo luogo deve includere una speciale struttura separata per la conservazione delle bombole di ossido nitrico.

Conservazione nel reparto di medicina

Le bombole devono essere conservate in un luogo dotato di apposite attrezzature per garantire che restino in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

NOXAP viene conservato in bombole ad alta pressione fabbricate in alluminio o alluminio e uno strato esterno elastomerico. Le valvole che chiudono le bombole sono fabbricate in acciaio inossidabile. Le confezioni delle bombole sono 2 l, 5 l, 10 l, 20 l, 40 l.

NOXAP viene introdotto in tali bombole in forma gassosa a una pressione di 200 bar.

<i>Confezioni (litri)</i>	<i>Pressione di riempimento (bar)</i>	<i>Quantità in litri della miscela da 800 ppm NO/N₂</i>	<i>Quantità in m³ della miscela da 800 ppm NO/N₂</i>
2	200	400	0.400
5	200	945	0.945
10	200	1890	1.890

20	200	3780	3.780
40	200	7560	7.560

Il codice di colore della bombola è blu chiaro per l'ogiva e bianco per il corpo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Generale

Tutto il personale addetto alla manipolazione delle bombole di NOXAP deve avere una conoscenza adeguata delle proprietà di questo gas, di tutte le eventuali precauzioni da adottare, delle procedure da seguire in caso di emergenza, e delle procedure operative corrette per l'installazione.

Trasporto delle bombole

Le bombole devono essere trasportate con l'apposita attrezzatura per garantire che siano protette dal rischio di urti o cadute. Quando i pazienti sottoposti a trattamento con NOXAP vengono trasferiti tra diversi ospedali o reparti del medesimo ospedale, le bombole devono essere separate e adeguatamente fissate in modo che restino in posizione verticale, che non rischiano di cadere, e che non sia modificata inopportuna la somministrazione del medicinale. Particolare attenzione deve essere rivolta alla messa in sicurezza del regolatore di pressione per evitare il rischio di guasti accidentali.

Preparazione per l'uso

- Le valvole della bombola devono essere aperte lentamente.
- Le valvole della bombola o di qualsiasi attrezzatura associata non devono mai essere lubrificate e devono sempre essere tenute prive di oli e grassi.
- Quando si collegano apparecchiature alle bombole, non usare mai una forza eccessiva.

Uso delle bombole

Per evitare qualsiasi tipo di incidente, vanno sempre rispettate le seguenti istruzioni:

- Maneggiare le bombole con cura, in modo che non vengano bruscamente sbalottate o lasciate cadere.
- Spostare le bombole utilizzando esclusivamente veicoli di tipo e dimensione appropriati per questo scopo.
- I gas medicinali vanno usati esclusivamente per scopi medicinali.
- Prima dell'uso, accertarsi sempre che i materiali siano in buone condizioni.
- Non utilizzare la bombola se la valvola non è protetta da un tappo o una calotta.
- La valvola non deve essere aperta in modo brusco.
- Non tentare di riparare la valvola se è difettosa.
- Usare una connessione specifica, oltre che un regolatore di pressione che permetta una pressione equivalente ad almeno 1,5 volte la pressione operativa massima della bombola.
- Per garantire che non vi sia inalazione di NO₂, spurgare il regolatore di pressione con una miscela di azoto/ossido nitrico prima di ogni utilizzo.
- Non afferrare il regolatore di pressione con pinze o tenaglie poiché questo potrebbe danneggiare la guarnizione.
- Durante l'uso, la bombola deve essere saldamente fissata in un supporto adeguato per questo tipo di bombola, al fine di evitare cadute accidentali.

- Rilasciare all'esterno il gas spurgato. Si consiglia di garantire una ventilazione costante e adeguata per l'evacuazione del gas in caso di incidenti o perdite inopportuni.
- È vietato fumare o lasciare fonti di accensione nella zona in cui le bombole sono conservate o negli sfiatatoi.
- Dopo l'uso, chiudere le valvole delle bombole con forza moderata e rilasciare la pressione residua nel regolatore.
- Accertarsi che la valvola della bombola sia sempre chiusa quando non è in uso.

Compatibilità

Tutte le attrezzature, compresi i tubi, i collegamenti e i circuiti, che vengono utilizzati nella somministrazione dell'ossido nitrico devono essere realizzati con materiali compatibili con il gas. Per quanto concerne la corrosione, il sistema di alimentazione può essere diviso in due zone: 1) dalla valvola della bombola all'umidificatore (gas secco) e 2) dall'umidificatore allo sfiatatoio (gas umido che può contenere NO₂). L'evidenza mostra che le miscele secche di NO possono essere utilizzate con la maggior parte dei materiali. Tuttavia, la presenza di biossido di azoto e umidità crea un'atmosfera aggressiva. Tra i materiali metallici, viene raccomandato solo l'acciaio inossidabile. Polietilene (PE) e polipropilene (PP) sono due dei vari polimeri che sono stati testati e possono essere utilizzati nei sistemi di somministrazione per ossido nitrico. Politrifluorocloroetilene, il copolimero esafluoropropene-vinilidene e il politetrafluoroetilene sono stati usati insieme all'ossido nitrico puro e ad altri gas corrosivi e sono considerati inerti.

Istruzioni per lo smaltimento delle bombole

- Non buttare via le bombole vuote. Esse devono essere inviate immediatamente a un deposito per bombole vuote o un'area di conservazione appropriata in attesa di essere ritirate dal fornitore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SOCIEDAD ESPANOLA DE CARBUROS METALICOS, S.A.
AVDA DE LA FAMA, 1
08940 CORNELLA DE LLOBREGAT

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 044491064 - "800 ppm mol/mol, gas medicinale, compresso" bombola in alluminio da 2 L con valvola in acciaio
AIC 044491076 - "800 ppm mol/mol, gas medicinale, compresso" bombola in alluminio da 5 L con valvola in acciaio
AIC 044491088 - "800 ppm mol/mol, gas medicinale, compresso" bombola in alluminio da 10 L con valvola in acciaio
AIC 044491090 - "800 ppm mol/mol, gas medicinale, compresso" bombola in alluminio da 20 L con valvola in acciaio
AIC 044491102 - "800 ppm mol/mol, gas medicinale, compresso" bombola in alluminio da 40 L con valvola in acciaio

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO