

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INOmax 400 ppm mol/mol gas per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ossido di azoto (NO) 400 ppm mol/mol.

Una bombola di gas da 2 litri riempita ad una pressione assoluta di 155 bar fornisce 307 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 °C

Una bombola di gas da 10 litri riempita ad una pressione assoluta di 155 bar fornisce 1535 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 °C.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gas per inalazione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INOmax, unitamente a supporto ventilatorio e ad altri agenti idonei, è indicato per trattare i neonati di 34 settimane di gestazione o più, affetti da insufficienza respiratoria ipossica associata ad evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare, onde migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità di usare un ossigenatore extracorporeo a membrana.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La prescrizione dell'ossido di azoto deve andare soggetta alla supervisione di un medico esperto nella cura intensiva neonatale. La prescrizione va limitata alle sole unità neonatali che abbiano ricevuto adeguato addestramento nell'uso dei sistemi di erogazione per ossido di azoto. INOmax deve essere erogato in base alla prescrizione di un neonatologo.

INOmax deve essere usato nei neonati ventilati per cui si preveda la necessità di un supporto per più di 24 ore. Usare INOmax solo dopo aver ottimizzato il supporto respiratorio. Ciò include l'ottimizzazione del volume corrente/pressioni e il rafforzamento polmonare (surfattante, ventilazione ad alta frequenza e pressione positiva di fine espirazione).

Posologia

Usare INOmax solo dopo aver ottimizzato il supporto respiratorio, compreso l'uso di un surfattante. La dose massima raccomandata di INOmax è 20 ppm e non si deve superare tale dose. Nei trial clinici registrativi, la dose iniziale era di 20 ppm. Iniziando il più presto possibile ed entro 4-24 ore dall'inizio della terapia, la dose dovrebbe essere ridotta a 5 ppm, sempre che vi sia adeguata ossigenazione arteriosa a questa dose inferiore. Mantenere la terapia con ossido di azoto inalato a 5 ppm fino ad avere un miglioramento nell'ossigenazione del neonato, affinché la FiO_2 (frazione di aria inspirata) sia $<0,60$.

È possibile continuare il trattamento per fino a 96 ore, oppure fino a quando la desaturazione di fondo dell'ossigeno si sia risolta ed il neonato si presenti in condizioni tali da rendere possibile la cessazione graduale della terapia con INOmax. La durata della terapia varia, ma normalmente non supera i quattro giorni. In casi di mancata risposta all'ossido di azoto inalato, vedere paragrafo 4.4.

Cessazione graduale della terapia

I tentativi di cessare gradualmente la terapia con INOmax devono essere fatti dopo aver ridotto sostanzialmente il supporto con ventilatore, oppure dopo 96 ore di terapia. Se si decide di interrompere la terapia con ossido di azoto inalato, ridurre la dose a 1 ppm per 30 minuti – 1 ora. Se non si notano cambiamenti nell'ossigenazione durante il periodo di somministrazione di INOmax a 1 ppm, aumentare del 10% la FiO_2 , sospendere INOmax e monitorare attentamente il neonato per rilevare eventuali segni di ipossiemia. Se l'ossigenazione scende più del 20%, riprendere la terapia con INOmax a 5 ppm e considerare nuovamente la sospensione dopo 12 – 24 ore. Nel caso di neonati nei quali non sia possibile cessare gradualmente la terapia con INOmax entro 4 giorni, procedere ad attenti esami diagnostici per escludere la presenza di altre patologie.

Modo di somministrazione

L'ossido di azoto viene erogato al paziente tramite ventilazione meccanica, dopo diluizione con una miscela di ossigeno/aria, con l'ausilio di un sistema di erogazione per ossido d'azoto di tipo approvato (corredato da marchio CE).

Il sistema di erogazione deve fornire una concentrazione costante di INOmax inalato, a prescindere dal ventilatore. In presenza di ventilatore per neonati a flusso continuo questo potrebbe essere possibile infondendo un basso flusso di INOmax nell'arto inspiratorio del circuito del ventilatore. La ventilazione neonatale a flusso intermittente può andare associata a punte nella concentrazione di ossido d'azoto. Il sistema di erogazione per l'ossido d'azoto usato per la ventilazione a flusso intermittente deve quindi essere di tipo adeguato onde evitare punte nella concentrazione di ossido d'azoto.

La concentrazione inspirata di INOmax deve essere misurata di continuo all'interno dell'arto inspiratorio del circuito vicino al paziente. È anche necessario misurare la concentrazione di biossido di azoto (NO_2) e la FiO_2 , al medesimo sito, utilizzando apparecchi di monitoraggio calibrati ed omologati con il marchio CE. Per la sicurezza del paziente si devono impostare appropriati allarmi per INOmax (± 2 ppm della dose prescritta), NO_2 (1 ppm) e FiO_2 ($\pm 0,05$). La pressione della bombola di gas di INOmax deve essere visualizzata per consentire una pronta sostituzione della bombola di gas senza alcuna perdita inavvertita di terapia. Bombe di gas di riserva devono essere disponibili onde permettere la sollecita sostituzione e la terapia con INOmax deve essere disponibile per la ventilazione manuale, ad es. in caso di aspirazione, trasporto del paziente e rianimazione.

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

Il limite superiore di esposizione (esposizione media) all'ossido di azoto da parte del personale, così come definito dalla legislazione per i lavoratori, è 25 ppm per 8 ore (30 mg/m^3) nella maggior parte dei paesi del mondo, mentre il limite corrispondente per l' NO_2 è 2-3 ppm ($4-6 \text{ mg/m}^3$).

Addestramento per la somministrazione

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

Predisposizione e collegamenti corretti

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

Funzionamento

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

Monitoraggio della formazione di metaemoglobina

È risaputo che i neonati presentano una minore attività della MetHb riduttasi rispetto agli adulti. Misurare il livello di metaemoglobina entro un'ora dall'inizio della terapia con INOmax, con l'ausilio di un analizzatore in grado di distinguere in modo affidabile l'emoglobina fetale dalla metaemoglobina. Se tale livello è > 2,5%, ridurre la dose di INOmax. È anche possibile considerare la somministrazione di agenti riduttori come il blu di metilene. Malgrado sia insolito registrare aumenti significativi nei livelli di metaemoglobina se il primo livello è basso, è comunque prudente ripetere le misurazioni della metaemoglobina ogni giorno oppure ogni due giorni.

Monitoraggio della formazione di biossido di azoto

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

4.3 Controindicazioni

I neonati che dipendono dallo shunt ematico da destra a sinistra, o da significativo shunt da sinistra a destra. Ipersensibilità al principio attivo o all'eccipiente.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Se si ritiene che dopo 4-6 ore dall'inizio della somministrazione di INOmax la risposta clinica sia inadeguata, considerare quanto segue. Nel caso dei pazienti da riferire ad un altro ospedale, a prevenzione del peggioramento delle loro condizioni con l'interruzione acuta di INOmax, garantire che durante il trasporto si disponga di ossido di azoto. Il trattamento di soccorso, incluso ECMO (respiratore extracorporeo a membrana) ove disponibile, va considerato in presenza di continuo deterioramento o mancato miglioramento, come definito dai criteri ai sensi delle circostanze locali.

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

Interruzione della terapia: La dose di INOmax non va interrotta repentinamente poiché si rischia di fare aumentare la pressione arteriosa polmonare (PAP) e/o peggiorare l'ossigenazione del sangue (PaO₂). Un deterioramento dell'ossigenazione ed un aumento della PAP possono insorgere anche in bambini senza una risposta evidente ad INOmax. Procedere con cautela alla cessazione graduale della terapia con l'ossido di azoto. Nel caso dei pazienti in trattamento con ossido di azoto inalato ma che richiedono ulteriori cure mediche con trasporto ad un altro ospedale, si raccomanda di erogare ossido

di azoto inalato anche durante il trasporto. Il medico dovrebbe avere accesso ad un sistema di erogazione di riserva per l'ossido di azoto accanto al letto del paziente.

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

L' NO_2 si forma rapidamente all'interno di miscele gassose contenenti ossido d'azoto e O_2 e in tal modo l'ossido di azoto potrebbe causare infiammazione e lesioni a carico delle vie respiratorie. La dose di ossido di azoto va ridotta se la concentrazione di NO_2 dovesse superare 0,5 ppm.

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

È stato dimostrato negli animali che l'ossido di azoto può interagire con l'emostasi, e quindi aumentare il tempo di sanguinamento. I dati tratti dagli adulti umani sono contraddittori e non è stato dimostrato alcun aumento delle complicanze emorragiche in studi randomizzati e controllati effettuati su neonati a termine e prematuri affetti da insufficienza respiratoria ipossica. INOmax non si è dimostrato di beneficio nei bambini prematuri (< 34 settimane).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione, ma sulla base dei dati disponibili un'interazione clinicamente significativa con altri medicinali utilizzati nel trattamento dell'insufficienza respiratoria ipossica non può essere esclusa. Vi è la possibilità di un effetto aggiuntivo con INOmax nell'aumentare il rischio della metaemoglobinemia, nel caso dei composti che "donano" l'ossido di azoto, compresi il nitroprussiato di sodio e la nitroglicerina. INOmax è stato con sicurezza somministrato con tolazolina, dopamina, dobutamina, steroidi, surfattanti e ventilazione ad alta frequenza. Studi sperimentali hanno suggerito che l'ossido di azoto e anche il biossido di azoto possono reagire chimicamente con il surfattante e/o con le proteine surfattanti.

Vi è un rischio superiore di formazione di metaemoglobina se i farmaci che aumentano le concentrazioni di metaemoglobina vengono somministrati unitamente all'ossido di azoto (es. gli alchilnitrati ed i solfonammidi). Pertanto, le sostanze che aumentano i livelli di metaemoglobina devono essere utilizzate con cautela durante la terapia con ossido di azoto inalato. La prilocaina, somministrata per via orale, parenterale o topica, può provocare metaemoglobinemia. Si raccomanda dunque cautela quando INOmax viene somministrato contemporaneamente a farmaci contenenti prilocaina.

In presenza di ossigeno, l'ossido di azoto viene rapidamente ossidato in derivati che sono tossici per l'epitelio bronchiale e la membrana alveolo-capillare. L' NO_2 è il composto principale che viene formato e durante il trattamento con l'ossido di azoto la concentrazione di NO_2 deve essere < 0,5 ppm nel range posologico dell'ossido di azoto < 20 ppm. Se in qualsiasi momento la concentrazione di NO_2 supera 1 ppm, occorre ridurre immediatamente la dose di ossido di azoto. Vedere la sezione 4.2 per informazioni sul monitoraggio dell' NO_2 .

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'ossido d'azoto in donne in gravidanza. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

INOMax non è inteso per adulti. Evitare l'esposizione passiva all'ossido di azoto negli esseri umani durante la gravidanza e l'allattamento.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

È stata osservata la formazione di metaemoglobinemia > 5% nonostante la somministrazione a concentrazioni appropriate. I neonati hanno un'attività della MetHb ridotta e potrebbero quindi essere esposti ad un superiore rischio di sviluppare la metaemoglobinemia.

A seguito della sospensione repentina della terapia con ossido di azoto inalato, sono state descritte delle reazioni di rimbalzo (rebound) rapido, quali vasocostrizione polmonare intensificata ed ipossiemia in grado di scatenare un collasso cardiopolmonare. Il paziente deve essere trattato con un aumento della FiO₂ e/o ricominciando la terapia con l'ossido di azoto inalato. Quando possibile, è opportuno continuare con l'ossido di azoto inalato finché la patologia di fondo non si è risolta.

L'NO₂ si forma rapidamente all'interno di miscele gassose contenenti ossido di azoto e O₂ e in tal modo può causare infiammazione e lesioni a carico delle vie respiratorie. Vi sono anche dati da studi sugli animali che suggeriscono una maggiore suscettibilità alle infezioni delle vie respiratorie con l'esposizione a bassi livelli di NO₂.

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

La seguente tabella illustra le reazioni indesiderate verificatesi in almeno il 5% dei pazienti ai quali veniva somministrato INOMax nello studio CINRGI. Nessuna delle differenze in queste reazioni avverse sono statisticamente significative quando i pazienti che hanno inalato l'acido nitrico sono comparati ai pazienti che hanno ricevuto il placebo. La frequenza di insorgenza è classificata come segue: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1,000<1/100), raro (>1/10,000, <1/1,000), molto raro (<1/10,000) includendo segnalazioni isolate.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Alterazioni del sangue e sistema linfatico
<i>Molto comune:</i> Trombocitopenia
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione
<i>Comune:</i> Ipocalcemia
Alterazioni del sistema vascolare
<i>Comune:</i> Ipotensione
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino
<i>Comune:</i> Atelectasia
Alterazioni del sistema epatobiliare
<i>Comune:</i> Iperbilirubinemia

Esperienza Post-marketing

Nell'ambito della sorveglianza post-marketing sono stati riferiti i seguenti effetti avversi: cefalea associata ad esposizione ambientale, ipotensione associata a sospensione improvvisa del farmaco,

iposseemia associata a sospensione improvvisa del farmaco ed errori di dosaggio associati al sistema di erogazione.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di INOmax si noteranno aumentati livelli di metaemoglobina e di NO₂. Elevati livelli di NO₂ possono causare lesioni polmonari acute. Gli aumenti di metaemoglobinemia riducono la capacità di erogazione di ossigeno della circolazione. Negli studi clinici, i livelli di NO₂ > 3 ppm o i livelli di metaemoglobina > 7% sono stati trattati riducendo la dose di INOmax, oppure interrompendo del tutto il trattamento con INOmax.

La metaemoglobinemia che non si risolve in seguito alla riduzione o l'interruzione della terapia può essere trattata con infusione endovenosa di vitamina C o di blu di metilene, oppure con trasfusione ematica, a seconda della situazione clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri prodotti per il sistema respiratorio, codice ATC: R07 AX

L'ossido di azoto è un composto prodotto da molte cellule dell'organismo. Rilassa la muscolatura vascolare legandosi alla frazione ematinica della guanilato ciclasi citosolica, attivando la guanilato ciclasi ed aumentando i livelli intracellulari di guanosina ciclica 3',5'-monofosfato, che a sua volta induce la vasodilatazione. Quando viene inalato, l'ossido di azoto produce vasodilatazione polmonare.

Pare che INOmax faccia aumentare la pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO₂) dilatando i vasi polmonari nelle parti meglio ventilate del polmone e ridistribuendo il sangue polmonare allontanandolo dalle parti dei polmoni con un basso rapporto ventilazione/perfusione (V/Q) verso le parti che mostrano un rapporto normale.

L'ipertensione polmonare persistente nei neonati (PPHN) insorge come difetto primario dello sviluppo o come condizione secondaria ad altre patologie quali sindrome di aspirazione del meconio (MAS), polmonite, sepsi, malattia delle membrane ialine, ernia congenita del diaframma (CDH) ed ipoplasia polmonare. In tali condizioni, la resistenza vascolare polmonare (PVR) è alta, e ciò risulta in ipossiemia secondaria alla deviazione da destra a sinistra del sangue attraverso il dotto arterioso pervio ed il forame ovale. Nei neonati affetti da PPHN, INOmax migliora l'ossigenazione (come dimostrato da aumenti significativi della PaO₂).

L'efficacia di INOmax è stata studiata in neonati a termine e prematuri affetti da insufficienza respiratoria ipossica, risultante da svariate eziologie.

Nel trial NINOS 235 neonati con insufficienza respiratoria ipossica sono stati randomizzati per la somministrazione di 100% O₂ con (n=114) o senza (n=121) ossido di azoto. In gran parte dei casi la concentrazione iniziale era di 20 ppm, con la riduzione graduale della dose per quanto possibile e con una durata media di esposizione pari a 40 ore. L'obiettivo di questo trial in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo era determinare se l'ossido d'azoto inalato avrebbe ridotto il numero delle morti e/o l'avvio dell'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). I neonati con risposta parziale a 20 ppm sono stati valutati per la risposta a 80 ppm di ossido d'azoto o di gas di controllo. L'incidenza combinata di morte e/o avvio di ECMO (ossia l'endpoint primario definito prospettivamente) ha mostrato un vantaggio significativo per il gruppo trattato con ossido di azoto (46% verso 64%, p=0,006). I dati suggeriscono inoltre l'assenza di ulteriori benefici con la somministrazione della dose superiore di ossido d'azoto. Gli eventi indesiderati si sono manifestati con incidenza simile in entrambi i gruppi. Gli esami di follow-up a 18-24 mesi di età sono risultati simili fra i due gruppi, dal punto di vista delle valutazioni dello sviluppo mentale, motorio, audiologico e neurologico.

Nel trial CINRGI 186 neonati a termine e prematuri con insufficienza respiratoria ipossica sono stati randomizzati alla somministrazione di INOmax (n=97) oppure gas di azoto (placebo; n=89), con una dose iniziale di 20 ppm ridotta gradualmente a 5 ppm entro 4-24 ore e con una durata media dell'esposizione pari a 44 ore. L'endpoint primario definito prospettivamente era la somministrazione di ECMO. Un numero significativamente minore di neonati nel gruppo di INOmax ha richiesto ECMO, rispetto al gruppo del placebo (31% contro 57%, $p < 0,001$). Il gruppo di INOmax presentava un'ossigenazione di gran lunga migliore, come misurata da PaO₂, OI e gradiente alveolo-arterioso ($p < 0,001$ per tutti i parametri). Dei 97 pazienti trattati con INOmax, 2 (2%) sono stati ritirati dallo studio a causa di livelli di metaemoglobina $> 4\%$. La frequenza e il numero di eventi indesiderati sono risultati simili per entrambi i gruppi di studio.

L'ossido di azoto reagisce chimicamente con l'ossigeno, andando a formare biossido di azoto.

L'ossido di azoto possiede un elettrone non accoppiato che rende la molecola reattiva. Nel tessuto biologico, l'ossido di azoto può formare il perossinitrato con superossido (O₂⁻), un composto instabile che può arrecare danni tramite un'ulteriore ossidoriduzione. Inoltre, l'ossido di azoto è affine alle metalloproteine e può anche reagire con i gruppi sulfidrilici nelle proteine per formare i composti nitrosilici. L'importanza clinica della reattività chimica dell'ossido di azoto sui tessuti è sconosciuta. Gli studi mostrano che l'ossido di azoto dà adito ad effetti farmacodinamici polmonari anche in concentrazioni di solo 1 ppm all'interno delle vie respiratorie.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono stati condotti studi in adulti sulla farmacocinetica dell'ossido di azoto. L'ossido di azoto viene assorbito sistemicamente dopo l'inalazione. La maggior parte attraversa la rete capillare polmonare, dove si unisce all'emoglobina che è saturata di ossigeno dal 60 al 100%. A tale livello di saturazione di ossigeno, l'ossido di azoto si unisce prevalentemente all'ossiemoglobina per produrre la metaemoglobina ed il nitrato. A bassi livelli di saturazione di ossigeno, l'ossido di azoto può unirsi alla desossiemoglobina per formare temporaneamente la nitrossiemoglobina, che viene convertita in ossidi di azoto e metaemoglobina quando esposta ad ossigeno. L'ossido di azoto può, all'interno del sistema polmonare, unirsi all'ossigeno ed all'acqua per produrre rispettivamente il biossido di azoto ed il nitrito, che interagiscono con l'ossiemoglobina per formare la metaemoglobina ed il nitrato. In tal modo, i prodotti finali dell'ossido di azoto che entrano nella circolazione sistemica sono prevalentemente la metaemoglobina ed il nitrato.

La concentrazione della metaemoglobina è stata studiata in funzione del tempo e della concentrazione di esposizione di ossido di azoto nei neonati affetti da insufficienza respiratoria. Le concentrazioni di metaemoglobina aumentano nelle prime 8 ore di esposizione all'ossido di azoto. I livelli medi di metaemoglobina sono rimasti inferiori all'1% nel gruppo placebo e nei gruppi INOmax 5 ppm e 20 ppm, ma hanno raggiunto quasi il 5% nel gruppo INOmax 80 ppm. Livelli di metaemoglobina $> 7\%$ sono stati solo raggiunti nei pazienti che assumevano 80 ppm, che rappresentavano il 35% del gruppo. Il tempo medio per raggiungere il picco di metaemoglobina era 10 ± 9 (D.S.) ore (media, 8 ore) in questi 13 pazienti, ma un paziente non ha superato il 7% fino a 40 ore.

Il nitrato è stato identificato come il metabolita predominante dell'ossido di azoto escreto nell'urina e rappresenta $> 70\%$ della dose inalata di ossido di azoto. I reni eliminano il nitrato dal plasma ad un tasso prossimo al tasso di filtrazione glomerulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi a dose singola nei roditori indicano che la dose letale è approssimativamente 300 ppm di ossido di azoto o superiore.

Gli studi con dosi ripetute mostrano che i roditori possono sopravvivere all'esposizione all'ossido di azoto finché non si raggiungono livelli sostenuti di circa 250 ppm di ossido di azoto. La morte è secondaria all'anossia risultante da elevati livelli di metaemoglobina.

Negli animali morenti a seguito dell'esposizione all'ossido di azoto si sono rilevati livelli di metaemoglobina superiori al 30%. Il recupero dalla metaemoglobinemia è rapido, con una ripresa completa attestata in meno di 24 ore. A livelli di 80 ppm non vi erano 'effetti osservabili' dall'esposizione all'ossido di azoto.

Dagli studi condotti sui cani è possibile dedurre una concentrazione letale di circa 640 ppm di ossido di azoto per 4 ore, mentre esposizioni a 320 ppm di ossido di azoto non hanno esito letale.

Uno studio limitato sui conigli e su esseri umani ha riscontrato che l'ossido di azoto inalato raddoppia approssimativamente il tempo di sanguinamento.

Non si sono condotti studi sulla tossicità sulla riproduzione o sulla carcinogenicità.

Mutagenicità. Vari studi sulla genotossicità dell'ossido di azoto hanno dimostrato un potenziale genotossico in alcuni sistemi di test. Come descritto alla sezione 5.1, parte di questa tossicità potrebbe essere mediata dal perossinitrato. A causa dell'inevitabile presenza dell'NO₂ ad elevate concentrazioni di ossido di azoto, non è chiaro se tali effetti siano causati dall'ossido di azoto o dall'NO₂ perché l'NO₂ è un noto agente genotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Azoto

6.2 Incompatibilità

Tutti gli apparecchi, compresi connettori, tubi e circuiti, usati nell'erogazione dell'ossido di azoto, devono essere realizzati in materiali compatibili con il gas. Dal punto di vista della corrosione il sistema di erogazione può essere ripartito in due diverse zone: 1) dalla valvola della bombola di gas all'umidificatore (gas secco) e 2) dall'umidificatore al punto di efflusso (gas umido che può contenere NO₂). I test mostrano che è possibile usare le miscele di ossido di azoto secco insieme a gran parte dei materiali. Tuttavia, la presenza di biossido di azoto e di umidità crea un'atmosfera aggressiva. Pertanto, dei materiali metallici da costruzione si consiglia esclusivamente l'acciaio inossidabile. I polimeri esaminati e risultati idonei per l'uso nei sistemi di somministrazione per l'ossido di azoto includono polietilene (PE) e polipropilene (PP). Non usare gomma butile, poliammide o poliuretano. Si sono utilizzati estesamente politrifluorocloroetilene, copolimero di esafluoropropene-vinilidene e politetrafluoroetilene, insieme all'ossido di azoto puro e ad altri gas corrosivi. Questi materiali venivano considerati inerti al punto tale da non richiedere alcun test.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Osservare tutte le regole pertinenti al maneggiamento dei recipienti sotto pressione.

Conservare le bombole di gas in interni, in ambienti ben ventilati, oppure in esterni, in rimesse ventilate e protetti dalla pioggia e dall'esposizione alla luce solare diretta.

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

È vietato installare un sistema di condotti per l'ossido di azoto con stazione di erogazione di bombole, rete fissa e unità terminali.

Conservazione nel reparto di farmacia

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

Conservazione nel reparto di medicina

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

Trasporto delle bombole di gas

Trasportare le bombole di gas con materiale appropriato, onde proteggerle dal rischio di urti e cadute. Durante i trasferimenti intraospedalieri o interospedalieri dei pazienti trattati con INOmax, fissare le bombole di gas per riporle e tenerle in verticale e per evitare il rischio di caduta o di inopportuna variazione del volume erogato. Prestare particolare attenzione anche al fermo del regolatore della pressione, per escludere il rischio di guasti accidentali.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bombola di gas in alluminio da 2 litri.

Bombola di gas in alluminio da 10 litri.

Bombola di gas in alluminio da 2 litri e da 10 litri (identificazione con ogiva di color acquamarina e corpo di colore bianco), riempite a una pressione di 155 bar e provviste di valvola a pressione positiva (residua) in acciaio inossidabile con specifica connessione di efflusso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Istruzioni per l'uso/la manipolazione di INOmax

Per evitare qualsiasi incidente, attenersi scrupolosamente alle istruzioni sotto elencate:

- controllare che il materiale versi in buone condizioni prima di usarlo
- fissare le bombole di gas per riporle ed evitare il rischio di cadute
- non aprire con forza la valvola
- se la valvola sulla bombola di gas non è protetta da una calottina o un involucro, non usarla
- utilizzare una connessione specifica, provvista di filetto di 30 mm e realizzata per l'uso medicale, conforme alla norma ISO 5145, e inoltre un regolatore della pressione che consenta una pressione almeno pari a 1,5 volte la pressione massima di esercizio (155 bar) della bombola di gas
- espellere dal regolatore della pressione tutta la miscela di azoto - ossido di azoto prima di ogni impiego, per prevenire la possibile inalazione di NO₂
- non riparare una valvola difettosa
- non stringere un regolatore della pressione usando pinze, altrimenti si rischia di schiacciare la guarnizione

Istruzioni per lo smaltimento della bombola di gas

Non eliminare la bombola di gas vuota poiché le bombole vuote verranno prelevate dal fornitore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INO Therapeutics AB
SE-181 81 Lidingö
Svezia

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

EU/1/01/194/001, EU/1/01/194/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 agosto 2001
Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 1 agosto 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

AGA Medical
Zone Industrielle de Limay Porcheville
3, avenue Ozanne
78440 Gargenville
Francia

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

2 Litri

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INOmax 400 ppm mol/mol gas per inalazione
Ossido di azoto.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

INOmax contiene 400 ppm mol/mol di ossido di azoto.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche azoto.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Nel caso di una bombola di gas da 2 litri riempita ad una pressione assoluta di 155 bar, ciascuna bombola fornisce 307 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 °C.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endotracheobronchiale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Accertarsi che il genitore/tutore abbia letto e compreso il foglio illustrativo prima di somministrare il gas medicinale al bambino.

8. DATA DI SCADENZA

Scadenza: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Osservare tutte le regole pertinenti al maneggiamento dei recipienti sotto pressione.

Conservare le bombole di gas in interni, in ambienti ben ventilati.

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Non scartare le bombole vuote o semivuote. Tutte le bombole vanno rispedite al fornitore per lo smaltimento.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INO Therapeutics AB
SE-181 81 Lidingö
Svezia

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

EU/1/01/194/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

10 Litri

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INOmax 400 ppm mol/mol gas per inalazione
Ossido di azoto.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

INOmax contiene 400 ppm mol/mol di ossido di azoto.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche azoto.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Nel caso di una bombola di gas da 10 litri riempita ad una pressione assoluta di 155 bar, ciascuna bombola fornisce 1535 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 °C.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endotracheobronchiale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Accertarsi che il genitore/tutore abbia letto e compreso il foglio illustrativo prima di somministrare il gas medicinale al bambino.

8. DATA DI SCADENZA

Scadenza: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Osservare tutte le regole pertinenti al maneggiamento dei recipienti sotto pressione.

Conservare le bombole di gas in interni, in ambienti ben ventilati.

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Non scartare le bombole vuote o semivuote. Tutte le bombole vanno rispedite al fornitore per lo smaltimento.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INO Therapeutics AB
SE-181 81 Lidingö
Svezia

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

EU/1/01/194/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

INOmax 400 ppm mol/mol gas per inalazione Ossido di azoto

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico del bambino.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il pediatra del suo bambino.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è INOmax e a che cosa serve
2. Prima che il suo bambino inizi il trattamento con INOmax
3. In cosa consiste il trattamento del suo bambino con INOmax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare INOmax
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È INOmax E A CHE COSA SERVE

INOmax è una miscela gassosa per inalazione che contiene lo 0,04% di ossido d'azoto.

INOmax è indicato per il trattamento dell'insufficienza polmonare neonatale associata alla presenza di alta pressione del sangue nei polmoni, malattia che si chiama insufficienza respiratoria ipossica. Quando viene inalato dal bambino, l'ossido d'azoto migliora la circolazione del sangue attraverso i polmoni, facendo aumentare la quantità di ossigeno che raggiunge il sangue.

2. PRIMA CHE IL SUO BAMBINO INIZI IL TRATTAMENTO CON INOmax

Non usi INOmax:

- Se il suo bambino è allergico (ipersensibile) all'ossido di azoto o ad uno qualsiasi degli eccipienti di INOmax.
- Non somministrare INOmax ai bambini con anomalie della circolazione all'interno del cuore.

Assunzione di INOmax con altri medicinali:

Il medico deciderà quando trattare il suo bambino con INOmax e con altri farmaci, sotto attenta supervisione del trattamento. Alcuni medicinali possono alterare la capacità del sangue di trasportare ossigeno. Il gas INOmax 400 ppm deve essere somministrato assieme ai farmaci chiamati "Donatori di ossido di azoto" solo se si prendono adeguate precauzioni per accertare che il sangue possa trasportare una quantità sufficiente di ossigeno. Le precauzioni vanno assunte indipendentemente dalla via di somministrazione dei farmaci, sia essa per bocca, per iniezione o anche mediante applicazione di pomata sulla pelle. Si raccomanda cautela, ad esempio, se INOmax viene somministrato contemporaneamente ad altri farmaci contenenti prilocaina.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

3. COME VIENE SOMMINISTRATO INOmax

Il pediatra deciderà la dose corretta di INOmax per il suo bambino e somministrerà INOmax ai polmoni del suo bambino servendosi di un sistema apposito per erogare l'ossido di azoto. Questo sistema di erogazione accerterà che venga somministrata la dose corretta di ossido d'azoto. Le quantità di biossido di azoto e di ossigeno erogate verranno costantemente monitorate.

INOmax verrà somministrato al suo bambino per mezzo di un sistema di erogazione approvato (con marchio CE), appositamente studiato per la somministrazione di ossido di azoto. Questo sistema eroga la concentrazione prescritta di ossido di azoto ai polmoni del suo bambino diluendo INOmax in una miscela di ossigeno e aria subito prima dell'erogazione.

Per la sicurezza del suo bambino, i sistemi di erogazione che vengono impiegati per la somministrazione dell'ossido di azoto sono dotati di dispositivi che misurano costantemente la quantità di ossido di azoto, biossido di azoto ed ossigeno erogata ai polmoni del suo bambino.

Il pediatra deciderà la durata del trattamento per il suo bambino con INOmax.

Effetti quando si interrompe il trattamento con INOmax

Alla fine della terapia il pediatra ridurrà gradualmente la dose di INOmax somministrata al suo bambino. Il trattamento con INOmax non deve essere interrotto bruscamente per far sì che la circolazione sanguigna nei polmoni del suo bambino sia in grado di adattarsi alla miscela di ossigeno e aria senza INOmax. Pertanto, quando il trattamento del suo bambino sta per terminare, verrà effettuata una graduale riduzione della quantità di INOmax somministrata sotto il controllo del medico del suo bambino. È ormai noto che una repentina interruzione del trattamento con INOmax senza prima ridurre il dosaggio è causa di bassa pressione sanguigna.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al pediatra del suo bambino.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, l'INOmax può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Il pediatra del suo bambino esaminerà attentamente il suo bambino per determinare la presenza di qualunque effetto collaterale.

Gli effetti collaterali più comuni sono collegati alla concentrazione molto alta di ossido di azoto nel sangue del suo bambino, oppure sono effetti associati alla formazione di biossido d'azoto.

- Se si somministra troppo ossido d'azoto al sangue del suo bambino, la capacità del sangue di trasportare ossigeno potrebbe venire ridotta. In tal caso, il pediatra del suo bambino ridurrà immediatamente la dose di ossido d'azoto somministrata, ed il sangue del bambino riacquisterà la capacità di trasportare ossigeno.
- Quando si uniscono ossido d'azoto ed ossigeno, essi formano una sostanza chimica che si chiama biossido d'azoto. Se durante l'erogazione si forma troppo biossido d'azoto, il pediatra ridurrà immediatamente la dose somministrata di ossido d'azoto.

Inoltre, sebbene sia l'ossido di azoto, sia la presenza di biossido di azoto ad alte concentrazioni di ossido di azoto possano causare danni ai tessuti, le conseguenze cliniche dell'uso a lungo termine non sono note. Pertanto il medico del suo bambino terrà in considerazione sia i rischi potenziali, sia i benefici immediati che il trattamento a breve termine con INOmax può produrre e controllerà attentamente la quantità di ossido di azoto somministrata.

Gli effetti collaterali derivanti dall'uso di INOmax includono: scarsa ossigenazione del sangue per improvvisa interruzione del trattamento, pressione bassa del sangue, presenza di sangue nelle urine, alti livelli di zuccheri nel sangue, avvelenamento del sangue, infezione e infezione della pelle.

Se, anche dopo che il suo bambino è stato dimesso dall'ospedale, uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di qualche effetto collaterale non menzionato in questo foglio illustrativo, ne informi il pediatra del suo bambino.

5. COME CONSERVARE INOmax

Tenere INOmax fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi INOmax dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta.

Osservare tutte le regole pertinenti al maneggiamento delle bombole sotto pressione.

La conservazione avviene sotto la supervisione di specialisti presso l'ospedale. Conservare le bombole di gas in ambienti ben ventilati, oppure in rimesse ventilate e protetti dalla pioggia e dall'esposizione alla luce solare diretta.

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

Conservazione nel reparto di farmacia

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

Conservazione nel reparto di medicina

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

Non utilizzare INOmax dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene INOmax

Il principio attivo di INOmax è l'ossido di azoto. L'eccipiente è l'azoto.

Descrizione dell'aspetto di INOmax e contenuto della confezione

INOmax è disponibile in bombole di gas in alluminio da 2 litri e da 10 litri.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

INO Therapeutics AB

SE-181 81 Lidingo

Svezia

Produttore
AGA Medical
Zone Industrielle de Limay Porcheville
3, avenue Ozanne
78440 Gargenville
Francia

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il