

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neophyr 225 ppm mol/mol gas medicinale, compresso  
Neophyr 450 ppm mol/mol gas medicinale, compresso  
Neophyr 1000 ppm mol/mol gas medicinale, compresso

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ossido di azoto 225 ppm mol/mol.  
Ossido di azoto 450 ppm mol/mol.  
Ossido di azoto 1000 ppm mol/mol.

### Per ossido di azoto (NO) 225 ppm mol/mol

Ossido di azoto (NO) 0,225 ml in  
Azoto (N<sub>2</sub>) 999,775 ml.

### Per ossido di azoto (NO) 450 ppm mol/mol

Ossido di azoto (NO) 0,450 ml in  
Azoto (N<sub>2</sub>) 999,55 ml.

### Per ossido di azoto (NO) 1000 ppm mol/mol

Ossido di azoto (NO) 1 ml in  
Azoto (N<sub>2</sub>) 999 ml.

Una bombola da 2 litri riempita a 150 bar fornisce 300 l di gas a una pressione di 1 bar a 15°C.  
Una bombola da 10 litri riempita a 150 bar fornisce 1500 l di gas a una pressione di 1 bar a 15°C.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Gas medicinale compresso.  
Gas incolore e inodore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Neophyr, unitamente a supporto ventilatorio e ad altri principi attivi idonei, è indicato:

- per il trattamento di neonati di 34 settimane di gestazione o più, affetti da insufficienza respiratoria ipoossica associata ad evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare, onde migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità di usare un ossigenatore extracorporeo a membrana.
- come parte del trattamento dell'ipertensione polmonare peri-operatoria negli adulti e nei neonati, negli infanti, nei bambini e negli adolescenti, di età compresa tra 0 e 17 anni in concomitanza con un intervento cardiocirurgico, onde ridurre selettivamente la pressione arteriosa polmonare e migliorare la funzionalità ventricolare destra e l'ossigenazione.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### *Ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN)*

La prescrizione dell'ossido di azoto deve essere effettuata sotto la supervisione di un medico esperto in terapia intensiva neonatale.

La prescrizione va limitata alle sole unità neonatali che abbiano ricevuto adeguato addestramento nell'uso dei sistemi di erogazione di ossido di azoto. Neophyr deve essere somministrato solo in base alla prescrizione di un neonatologo.

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

### *Ipertensione polmonare associata a cardiocirurgia*

La prescrizione di ossido di azoto deve essere effettuata sotto la supervisione di un medico esperto in anestesia e terapia intensiva cardiotoraciche. La prescrizione va limitata alle sole unità cardiotoraciche che abbiano ricevuto adeguato addestramento nell'uso dei sistemi di erogazione di ossido di azoto. Neophyr deve essere somministrato solo in base alla prescrizione dell'anestesista o del medico di terapia intensiva.

## **Posologia**

La posologia sarà determinata in base alle condizioni cliniche del paziente.

A causa del potenziale rischio di formazione di NO<sub>2</sub>, occorre effettuare un monitoraggio continuo.

### *Ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN)*

Neonati di 34 settimane di gestazione o più: la dose massima raccomandata di Neophyr è 20 ppm e tale dose non deve essere superata. Iniziando il più presto possibile ed entro 4-24 ore dall'inizio della terapia, la dose deve essere ridotta gradualmente a 5 ppm o meno, aggiustandola gradualmente in base alle esigenze del singolo paziente, purché i parametri clinici (ossigenazione, pressione arteriosa polmonare) permangano entro i limiti desiderati. La terapia con ossido di azoto inalato deve essere mantenuta a 5 ppm fino ad avere un miglioramento nell'ossigenazione del neonato, affinché la frazione di ossigeno inspirata sia diminuita a meno del 60% (FiO<sub>2</sub> < 0.60).

È possibile continuare il trattamento fino a 96 ore, oppure fino a quando la desaturazione dell'ossigeno si sia risolta e il paziente si presenti in condizioni tali da rendere possibile la cessazione graduale della terapia con Neophyr. La durata del trattamento deve essere limitata al minor tempo possibile. 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.

### *Disassuefazione*

I tentativi di disassuefazione dalla terapia con Neophyr devono essere effettuati dopo avere significativamente ridotto il supporto ventilatorio o dopo 96 ore di terapia. Quando si decide di interrompere la terapia inalatoria con ossido di azoto, la dose deve essere ridotta a 1 ppm per 30 minuti - un'ora. Se non si osserva alcun cambiamento dell'ossigenazione durante la somministrazione di Neophyr a 1 ppm, la FiO<sub>2</sub> deve essere aumentata del 10 %, si interrompe la somministrazione di Neophyr e il neonato deve essere attentamente controllato per individuare segni di ipossiemia. Se l'ossigenazione scende di oltre il 20 %, occorre riprendere la terapia con Neophyr a 5 ppm riconsiderandone l'interruzione dopo 12-24 ore. I neonati nei quali non sia possibile effettuare la disassuefazione dalla terapia con Neophyr

entro 4 giorni, devono essere sottoposti ad attenti esami diagnostici per escludere la presenza di altre patologie.

### *Ipertensione polmonare associata a cardiocirurgia*

Neophyr deve essere usato solo dopo aver ottimizzato il supporto conservativo. Neophyr deve essere somministrato sotto stretto controllo dell'emodinamica e dell'ossigenazione.

### *Neonati, infanti, bambini ed adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni*

La dose iniziale di ossido di azoto inalato è pari a 10 ppm (parti per milione) di gas inalato. La dose si può aumentare fino a 20 ppm se il dosaggio inferiore non ha prodotto effetti clinici sufficienti. Deve essere somministrato il dosaggio minimo efficace e la dose deve essere ridotta gradualmente a 5 ppm, purché con tale dosaggio inferiore la pressione arteriosa polmonare e l'ossigenazione arteriosa sistemica restino adeguate.

I dati clinici a sostegno della dose suggerita nell'intervallo di età 12-17 anni sono limitati.

### *Adulti*

La dose iniziale di ossido di azoto inalato è pari a 20 ppm (parti per milione) di gas inalato. La dose si può aumentare fino a 40 ppm se il dosaggio inferiore non ha prodotto effetti clinici sufficienti. Deve essere somministrato il dosaggio minimo efficace e la dose deve essere ridotta gradualmente a 5 ppm, purché con tale dosaggio inferiore la pressione arteriosa polmonare e l'ossigenazione arteriosa sistemica restino adeguate.

Gli effetti dell'ossido di azoto inalato sono rapidi, la riduzione della pressione arteriosa polmonare e il miglioramento dell'ossigenazione si manifestano entro 5-20 minuti. In caso di risposta insufficiente, la dose può essere aggiustata gradualmente dopo un minimo di 10 minuti.

In assenza di effetti fisiologici benefici dopo un ciclo terapeutico di 30 minuti occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

Il trattamento si può iniziare in qualunque momento durante il ciclo peri-operatorio per abbassare la pressione polmonare.

Negli studi clinici il trattamento è stato spesso iniziato prima della separazione da bypass cardiopolmonare. L'NO inalato è stato somministrato per periodi massimi di 7 giorni in ambiente peri-operatorio, ma i tempi di trattamento comuni sono di 24-48 ore.

### *Disassuefazione*

I tentativi di disassuefazione dalla terapia con Neophyr devono essere avviati non appena stabilizzata l'emodinamica insieme con la disassuefazione dalla ventilazione e dal supporto inotropo. La sospensione della terapia di inalazione di ossido di azoto deve essere effettuata in modo graduale. La dose deve essere incrementalmente ridotta a 1 ppm per 30 minuti, con attenta osservazione della pressione sistemica e centrale, e quindi interrotta.

L'interruzione deve essere tentata almeno ogni 12 ore quando il paziente è stabile a una bassa dose di Neophyr.

Una riduzione troppo rapida della terapia di ossido di azoto inalato comporta il rischio di un aumento di ritorno della pressione arteriosa polmonare con conseguente instabilità circolatoria.

### **Ulteriori informazioni su popolazioni speciali:**

Non è stata riscontrata alcuna informazione rilevante su raccomandazioni di regolazione del dosaggio per popolazioni speciali, come ad esempio pazienti con compromissione della funzione renale/epatica o geriatrici. Si raccomanda pertanto cautela in queste popolazioni.

La sicurezza e l'efficacia dell'ossido di azoto per inalazione in neonati prematuri di meno di 34 settimane di gestazione non è stata ancora stabilita e non è possibile effettuare alcuna raccomandazione o posologia.

### **Modo di somministrazione**

Per uso inalatorio.

Le modalità di somministrazione di Neophyr possono modificare il profilo di tossicità del farmaco. È necessario attenersi alle raccomandazioni di somministrazione.

L'ossido di azoto viene normalmente somministrato al paziente per inalazione tramite ventilazione meccanica, dopo diluizione con una miscela di ossigeno/aria, con l'ausilio di un sistema di somministrazione per ossido d'azoto di tipo approvato per l'uso in clinica secondo gli standard della Comunità Europea (corredato da marchio CE). La somministrazione endotracheale diretta senza diluizione è controindicata a causa del rischio di lesione locale della membrana mucosa al contatto con il gas.

L'NO deve essere correttamente miscelato con altri gas nel circuito di ventilazione. Si consiglia di ridurre al minimo possibile il tempo di contatto tra l'ossido di azoto e l'ossigeno nel circuito di respirazione per limitare il rischio di formazione di derivati tossici dell'ossidazione nel gas inalato. Si raccomanda pertanto la diluizione dell'ossido di azoto nella sezione inspiratoria del circuito di ventilazione e dopo l'umidificatore.

Il sistema di somministrazione deve fornire una concentrazione costante di Neophyr inalato, a prescindere dal sistema di ventilazione e dalla modalità di ventilazione utilizzata.

Per evitare errori di dosaggio, la concentrazione di Neophyr inalata deve essere continuamente regolata nella sezione di inalazione del circuito vicino al paziente e vicino all'estremità del tubo endotracheale. Anche la concentrazione di biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) e FiO<sub>2</sub> deve essere regolata nello stesso punto utilizzando un'apparecchiatura di monitoraggio calibrata e approvata dalla CE.

La concentrazione di NO<sub>2</sub> nella miscela inalata deve essere la più bassa possibile. Se la concentrazione di NO<sub>2</sub> supera 1 ppm, il dosaggio di Neophyr e/o FiO<sub>2</sub> deve essere ridotto, escludendo qualsiasi possibile malfunzionamento del sistema di somministrazione.

Per la sicurezza del paziente si devono configurare idonei allarmi per Neophyr ( $\pm 2$  ppm della dose prescritta), NO<sub>2</sub> (massimo 1 ppm) e FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ).

Se si verifica una modifica inattesa nella concentrazione di Neophyr, dovrà essere verificata l'eventuale presenza di difetti nel sistema di somministrazione e l'analizzatore dovrà essere nuovamente calibrato.

Dovrà essere monitorata la pressione della bombola di Neophyr per consentirne la sostituzione senza interruzioni o alterazioni del trattamento. Bombole di gas di riserva devono essere disponibili onde permettere la sollecita sostituzione.

Nel caso di guasto al sistema o di interruzione di energia elettrica deve essere presente una sorgente elettrica a batteria di emergenza e un sistema di somministrazione di riserva dell'ossido di azoto. L'alimentazione elettrica dell'apparecchio di monitoraggio deve essere indipendente dal funzionamento del dispositivo di somministrazione.

La terapia con Neophyr deve essere disponibile per la ventilazione meccanica e manuale durante il trasporto del paziente e durante la rianimazione. Il medico deve avere accesso ad un sistema di erogazione di riserva per l'ossido di azoto accanto alla testa del paziente.

## **Monitoraggio della formazione di biossido di azoto**

Il biossido di azoto ( $\text{NO}_2$ ) si forma rapidamente da miscele gassose contenenti ossido di azoto e  $\text{O}_2$ . L'ossido di azoto, in reazione con l'ossigeno, produce biossido di azoto ( $\text{NO}_2$ ) in quantità variabili in base alle concentrazioni di NO e  $\text{O}_2$ . L' $\text{NO}_2$  è un gas tossico in grado di provocare una reazione infiammatoria nell'apparato respiratorio; è per questo motivo che la sua produzione deve essere rigidamente controllata. Immediatamente prima di iniziare il trattamento su ciascun paziente, è necessario adottare le procedure idonee per eliminare dal sistema l' $\text{NO}_2$ .

La concentrazione di  $\text{NO}_2$  deve sempre essere mantenuta al minimo possibile e sempre inferiore a 0,5 ppm. Se l' $\text{NO}_2$  è  $> 0,5$  ppm, occorre verificare la presenza di guasti nel sistema di erogazione, l'analizzatore di  $\text{NO}_2$  deve essere ricalibrato e, se possibile, occorre ridurre i livelli di Neophyr e/o  $\text{FiO}_2$ . Se si verifica una modifica inaspettata nella concentrazione di Neophyr, il sistema di erogazione deve essere verificato per individuare l'eventuale presenza di guasti e l'analizzatore deve essere ricalibrato.

## **Monitoraggio della formazione di metaemoglobina (MetHb)**

In seguito all'inalazione, i composti terminali di ossido di azoto che entrano nella circolazione sistemica sono principalmente metaemoglobina e nitrato. Il nitrato viene fondamentalmente escreto tramite il sistema urinario e la metaemoglobina è ridotta dalla riduttasi della metaemoglobina.

I neonati e gli infanti hanno livelli inferiori di attività di riduttasi della MetHb rispetto agli adulti; occorre pertanto controllare le concentrazioni di metaemoglobina nel sangue. Il livello di MetHb deve essere misurato entro 1 ora dall'inizio della terapia con Neophyr utilizzando un analizzatore che distingue correttamente l'emoglobina fetale dalla MetHb. Se il valore della MetHb è  $> 2,5\%$ , la dose di Neophyr dovrà essere ridotta e si valuterà la necessità di somministrazione degli agenti riducenti quali il blu di metilene. Sebbene considerevoli aumenti del livello di MetHb siano infrequenti, poiché il livello è basso durante la prima determinazione, si consiglia di ripetere la misurazione della MetHb ogni 12-24 ore.

Negli adulti che devono essere sottoposti a cardiocirurgia, il livello di metaemoglobina deve essere misurato entro un'ora dall'inizio della terapia con Neophyr. Se la frazione di metaemoglobina sale a un livello che potenzialmente compromette un'adeguata erogazione di ossigeno, la dose di Neophyr deve essere ridotta e occorre prendere in considerazione la somministrazione di prodotti medicinali riducenti quali il blu di metilene.

## **Limiti di esposizione per il personale ospedaliero**

Il limite massimo di esposizione (esposizione media) all'ossido di azoto da parte del personale ospedaliero, così come definito dalla legislazione per i lavoratori, è 25 ppm per un periodo di 8 ore ( $30 \text{ mg/m}^3$ ), mentre il limite corrispondente per l' $\text{NO}_2$  è 2-3 ppm ( $4-6 \text{ mg/m}^3$ ) nella maggior parte dei paesi europei. Applicando questi limiti alle unità di terapia intensiva dove l'inalazione di NO può essere somministrata per un periodo di 24 ore, sarebbe prudente mantenere i livelli atmosferici di  $\text{NO}_2$  al di sotto di 1,5 ppm. Il monitoraggio continuo dei livelli atmosferici di  $\text{NO}_2$  è obbligatorio.

## **Addestramento per la somministrazione**

I principali elementi da trattare nell'addestramento del personale ospedaliero sono elencati di seguito.

## Predisposizione e collegamenti corretti

- Collegamenti alla bombola di gas e al circuito ventilatorio del paziente

## Funzionamento

- Procedura con check-list prima dell'uso (una serie di passaggi necessari immediatamente prima di avviare la terapia in ciascun paziente, a garanzia del corretto funzionamento del sistema e dell'eliminazione di NO<sub>2</sub> dal sistema stesso)
- Impostazione del dispositivo sulla corretta concentrazione di ossido d'azoto da somministrare
- Impostazione degli apparecchi di monitoraggio per NO, NO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>, 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, NO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>
- Procedure per il controllo mensile del rendimento del sistema

## 4.3 Controindicazioni

- Neonati con dipendenza nota dallo shunt ematico da destra a sinistra, o con significativo shunt da sinistra a destra.
- Pazienti con carenza congenita o acquisita di riduttasi della metaemoglobina (MetHb riduttasi) o glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Precauzioni per evitare esposizioni durante la terapia inalatoria con Neophyr

- Durante la preparazione e l'utilizzo di Neophyr seguire le procedure operative standard.
- Installare sistemi di purificazione sui ventilatori per convogliare l'aria esalata dal paziente.
- Durante l'addestramento dei terapisti sull'utilizzo del trattamento iNO, prendere campioni di aria.
- È possibile fare uso di dispositivi di allarme portatili personali che avvisino il personale se i livelli ambientali di NO o NO<sub>2</sub> dovessero salire al di sopra dei limiti di sicurezza occupazionali.

### Precauzioni per evitare lo svuotamento accidentale della bombola e ulteriori azioni

La perdita spontanea di ossido di azoto da una bombola di gas è molto rara grazie agli approfonditi controlli nelle aree di riempimento. Un rilascio accidentale può avvenire se la bombola cade pesantemente e la valvola subisce un danno. Per evitare questa situazione:

- Il personale ospedaliero deve sempre collocare la bombola in posizione verticale e assicurarsi che sia saldamente fissata per evitare che cada o che qualcuno possa rovesciarla.
- Le bombole devono essere maneggiate con cura, facendo attenzione a non scuoterle bruscamente e a non farle cadere.
- Spostare le bombole utilizzando solo mezzi di tipo e dimensioni adeguati e apposite attrezzature.
- Se si verifica una fuoriuscita accidentale, la perdita gassosa di NO è rilevabile per il caratteristico colore arancio-bruno e il pungente odore dolce e metallico. Le azioni raccomandate sono di evacuare la stanza e aprire finestre verso l'esterno.
- In armadi o ripostigli deve essere installato un ventilatore che diriga l'aria verso l'esterno per mantenere una pressione negativa all'interno del luogo di deposito delle bombole.
- L'installazione di sistemi per il monitoraggio della concentrazione di NO e N<sub>2</sub> nelle zone di deposito chiuse delle bombole di NO e nei locali di terapia intensiva per un controllo continuo dei due gas e

avvertire il personale in caso di fuoriuscita accidentale, potrebbe essere utile (il gas di azoto potrebbe sostituirsi all'aria circostante e ridurre il livello di ossigeno nell'ambiente).

## Valutazione della risposta al trattamento

Tra i neonati > 34 settimane di gestazione, affetti da insufficienza respiratoria ipossica associata ad evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare, una percentuale di pazienti che riceve la terapia a base di NO per inalazione non risponde al trattamento. Tale percentuale varia tra il 30% e il 45% in base ai valori clinici prestabiliti per una risposta favorevole. Gli indicatori di risposta convenzionale comprendono un aumento del 20% dell'indice di ossigenazione e/o una riduzione del 20% della pressione polmonare arteriosa. Nei bambini, è stata indicata una inferiore risposta di ossigenazione nei neonati con sindrome da aspirazione di meconio.

Inoltre, l'efficacia dell'uso di NO per inalazione nei pazienti con ernia diaframmatica congenita non è stata dimostrata da studi clinici.

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

- In presenza di continuo peggioramento o di mancato miglioramento, in base a criteri prestabiliti, delle condizioni del paziente, si dovrà prendere in considerazione l'impiego di un sistema di soccorso, come ad esempio un respiratore extracorporeo a membrana (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO) ove indicato e possibile. Livelli persistentemente elevati dell'indice di ossigenazione ( $> 20$ ) o un gradiente alveolo-arterioso di ossigeno ( $AaO_2$ )  $> 600$  dopo 4 ore di terapia iNO indicano una urgente necessità di avviare una terapia con ECMO.
- In una situazione di non risposta alla somministrazione di Neophyr, il trattamento deve essere sospeso, ma non deve essere interrotto repentinamente in quanto può provocare un aumento della pressione arteriosa polmonare (PAP) e/o un peggioramento dell'ossigenazione del sangue ( $PaO_2$ ). Entrambe le situazioni possono anche verificarsi in neonati che non presentino una chiara risposta al trattamento con Neophyr. L'interruzione graduale di inalazione di ossido di azoto deve essere effettuata con attenzione (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione: disassuefazione).
- Nel caso di pazienti da trasferire ad un altro ospedale, per evitare il peggioramento delle loro condizioni dovute all'interruzione improvvisa del trattamento con Neophyr, la disponibilità di ossido di azoto durante il trasporto deve essere garantita.

## Monitoraggio della funzione ventricolare

Per quanto riguarda la comunicazione interventricolare o interauricolare, l'inalazione di Neophyr determina un aumento dello shunt da sinistra a destra dovuto all'effetto vasodilatatore dell'ossido di azoto nel polmone.

L'aumento di flusso di sangue polmonare nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra può provocare insufficienza cardiaca e formazione di edema polmonare. L'attento monitoraggio della gittata cardiaca, della pressione atriale sinistra o della pressione di incuneamento del capillare polmonare è importante in questa situazione. Prima di somministrare ossido di azoto si raccomanda pertanto la cateterizzazione dell'arteria polmonare o l'esecuzione un esame ecocardiografico dell'emodinamica centrale.

L'ossido di azoto per inalazione deve essere utilizzato con cautela in pazienti con difetti cardiaci complessi dove l'elevata pressione nell'arteria polmonare è importante per il mantenimento della circolazione.

L'ossido di azoto inalato deve inoltre essere utilizzato con cautela in pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa ed elevata pressione di incuneamento del capillare polmonare (PCWP) di base in quanto soggetti a maggior rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca (ad es. edema polmonare).

*Per l'identificazione di riceventi di trapianto cardiaco in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, la terapia endovenosa di vasodilatazione e inotropica contribuiscono ad una migliore compliance ventricolare ed evitano un ulteriore incremento della pressione di riempimento di sinistra risultante da un maggiore ritorno venoso polmonare.*

### **Monitoraggio dell'emostasi**

I test sugli animali hanno dimostrato che l'ossido di azoto può interagire con l'emostasi provocando un incremento del tempo di sanguinamento. I dati nell'essere umano adulto sono contraddittori e non è stato dimostrato un incremento di complicanze significative di sanguinamento in studi controllati randomizzati su neonati.

Si raccomanda un monitoraggio dei tempi di sanguinamento nel corso della somministrazione di Neophyr per un periodo di oltre 24 ore in pazienti che soffrono di anomalie piastriniche numeriche o funzionali, di deficit dei fattori di coagulazione o che sono in terapia anticoagulante.

### **Interruzione della terapia**

La dose di Neophyr non deve essere interrotta repentinamente, poiché si rischia di far aumentare la pressione arteriosa polmonare (PAP) e/o di peggiorare l'ossigenazione del sangue (PaO<sub>2</sub>). Un deterioramento dell'ossigenazione ed un aumento della PAP possono insorgere anche in neonati senza una risposta evidente a Neophyr. La disassuefazione della terapia con l'ossido di azoto deve essere effettuata con cautela. Nel caso di pazienti trasportati in altre strutture per ulteriori trattamenti, che abbiano necessità di continuare l'inalazione di ossido di azoto, devono essere adottati dei provvedimenti al fine di assicurare l'alimentazione continua di ossido di azoto per inalazione durante il trasporto. Il medico deve avere accesso ad un sistema di erogazione di riserva per l'ossido di azoto accanto al letto del paziente.

### **Formazione di metaemoglobina**

Gran parte dell'ossido di azoto da inalazione viene assorbito per via sistemica. I prodotti finali dell'ossido di azoto che entrano nella circolazione sistemica sono prevalentemente metaemoglobina e nitrato. Le concentrazioni di metaemoglobina nel sangue devono essere monitorate (vedere paragrafo 4.2).

### **Formazione di NO<sub>2</sub>**

L'NO<sub>2</sub> si forma rapidamente all'interno di miscele gassose contenenti ossido di azoto e O<sub>2</sub> e in tal modo può causare infiammazione e lesioni a carico delle vie respiratorie. La dose di ossido di azoto deve essere ridotta se la concentrazione di biossido di azoto supera 0,5 ppm.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

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

*Ossigeno:* 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. Il biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) è la sostanza principale che si forma e che può causare infiammazione e danni alle vie aeree. Sono anche disponibili dati sugli animali che suggeriscono un incremento della suscettibilità alle infezioni delle vie aeree in seguito ad esposizione a livelli ridotti di NO<sub>2</sub>. Durante il trattamento con l'ossido di azoto la concentrazione di NO<sub>2</sub> deve essere < 0,5 ppm nell'intervallo posologico dell'ossido di azoto < 20 ppm. Se in qualsiasi momento la concentrazione di NO<sub>2</sub> supera 1 ppm, deve essere ridotta immediatamente la dose di ossido di azoto. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sul monitoraggio dell'NO<sub>2</sub>.

*Donatori di NO:* I composti donatori di ossido di azoto, compresi il nitroprussiato di sodio e la nitroglicerina, possono avere un effetto additivo a Neophyr per quanto riguarda il rischio di sviluppo di metaemoglobinemia.

*Induttori di metaemoglobina:* Esiste un maggiore rischio di sviluppo di metaemoglobinemia se insieme con l'ossido di azoto si somministrano farmaci che aumentano le concentrazioni di metaemoglobina (ad es. nitrato di alchile, sulfonamidi e prilocaina). Di conseguenza, i prodotti medicinali che aumentano la metaemoglobina devono essere utilizzati con cautela durante la terapia con ossido di azoto per inalazione.

La prilocaina, se somministrata per via orale, parenterale o topica può causare metaemoglobinemia. Occorre prestare attenzione se si somministra Neophyr contemporaneamente ad altri prodotti medicinali contenenti prilocaina.

Sono stati segnalati effetti sinergici con la somministrazione di vasocostrittori (almitrina, fenilefrina), prostaciclina e inibitori della fosfodiesterasi, senza incrementare gli effetti avversi.

L'ossido di azoto per inalazione è stato utilizzato in concomitanza con tolazolina, dopamina, dobutamina, steroidi, surfattanti e ventilazione ad elevata frequenza, senza che siano state osservate interazioni con tali farmaci.

Studi sperimentali suggeriscono che l'ossido di azoto e il biossido di azoto possano reagire chimicamente con i surfattanti e le relative proteine senza provate conseguenze cliniche.

L'uso combinato con altri vasodilatatori (ad es. sildenafil) non è stato approfonditamente studiato. I dati disponibili suggeriscono effetti additivi sulla circolazione centrale, sulla pressione dell'arteria polmonare e le prestazioni del ventricolo destro. L'associazione di ossido di azoto per inalazione con altri vasodilatatori agenti sui sistemi GMP ciclico o AMP ciclico, deve essere fatta con cautela.

Sebbene non siano stati effettuati studi controllati, non sono state osservate interazioni con alimenti in studi clinici su pazienti con somministrazione ambulatoriale prolungata.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### ***Fertilità***

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

### ***Gravidanza***

L'effetto della somministrazione di Neophyr su donne in gravidanza non è noto. Gli studi sugli animali sono insufficienti (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio potenziale l'uomo non è noto.

Neophyr non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non per chiara necessità, come in situazioni di sostegno vitale.

### ***Allattamento***

Non è noto se Neophyr sia escreto nel latte materno. L'escrezione di Neophyr nel latte non è stata studiata negli animali. Nell'uomo si deve evitare l'esposizione all'ossido di azoto durante l'allattamento.

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

Infanti e pazienti ospedalizzati: non pertinente

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Sintesi del profilo di sicurezza

La sospensione repentina della somministrazione di ossido di azoto per inalazione può causare reazioni di rebound, diminuzione dell'ossigenazione e incremento della pressione centrale, con conseguente diminuzione della pressione sanguigna sistemica. La reazione di rebound è la reazione avversa più comunemente correlata all'uso clinico di Neophyr. Può essere osservata sia nel primo periodo sia in tempi più avanzati della terapia.

In uno studio clinico (NINOS) i gruppi di trattamento sono risultati simili nell'incidenza e nella gravità di emorragia intracranica, emorragia di IV grado, leucomalacia periventricolare, infarto cerebrale, convulsioni necessitanti terapia anticonvulsiva, emorragia polmonare o gastrointestinale.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate derivano dallo studio CINRGI, revisione di letteratura scientifica di pubblico dominio e sorveglianza post-marketing sulla sicurezza (la tabella che segue presenta reazioni avverse avvenute almeno nel 5% dei pazienti trattati con iNO nello studio CINRGI). Le reazioni avverse sono elencate secondo la convenzione di frequenza MedDRA: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Trombocitopenia	-	-
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Ipocalemia	-	-
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	-		Cefalea*
<b>Patologie vascolari</b>	Ipotensione	-	Aumento della pressione arteriosa polmonare** Ipotensione**
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Atelettasia	-	-
<b>Patologie epatobiliari</b>	Iperbilirubinemia		
<b>Esami diagnostici</b>			Aumento della metaemoglobina, Ipossemia**

\* Dati di sorveglianza post-marketing di sicurezza (PMSS), sintomo avvertito da personale coinvolto in esposizione ambientale accidentale

\*\*Dati PMSS, effetti associati a sospensione improvvisa del medicinale ed errori di dosaggio associati al sistema di erogazione. Sono state descritte reazioni di rebound rapido, quali vasocostrizione polmonare

intensificata dopo la sospensione improvvisa della terapia a base di inalazione di ossido di azoto, in grado di scatenare un collasso cardiovascolare.

#### Descrizione di reazioni indesiderate selezionate

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio di Neophyr si noteranno aumentati livelli di metaemoglobina e di NO<sub>2</sub>. Elevati livelli di NO<sub>2</sub> possono causare lesioni polmonari acute. Gli aumenti di metaemoglobinemia riducono la capacità di apporto di ossigeno della circolazione. Negli studi clinici, i livelli di NO<sub>2</sub> > 3 ppm o i livelli di metaemoglobina > 7% sono stati trattati riducendo la dose di iNO, oppure interrompendo del tutto il trattamento.

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: R07AX01.

L'ossido di azoto è un composto prodotto da molte cellule dell'organismo. Rilassa la muscolatura vascolare liscia legandosi al gruppo funzionale eme della guanilato ciclasi citosolica, attivando la guanilato ciclasi e aumentando i livelli intracellulari di guanosina 3',5'-monofosfato ciclica, che a sua volta induce la vasodilatazione. Quando viene inalato, l'ossido di azoto produce vasodilatazione polmonare selettiva. iNO sembra far aumentare la pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO<sub>2</sub>) dilatando i vasi polmonari nelle parti meglio ventilate del polmone e ridistribuendo il flusso di 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, iNO migliora l'ossigenazione (come dimostrato da aumenti significativi della PaO<sub>2</sub>).

L'efficacia di iNO è stata studiata in neonati a termine e nei neonati a ridosso del termine 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% O<sub>2</sub> 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 neonati a ridosso del termine con insufficienza respiratoria ipossica sono stati randomizzati alla somministrazione di iNO (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 iNO ha richiesto ECMO, rispetto al gruppo di controllo (31% contro 57%, p<0,001). Il gruppo di iNO presentava un'ossigenazione di gran lunga migliore, come misurata da PaO<sub>2</sub>, OI e gradiente alveolo-arterioso (p<0,001 per tutti i parametri). Dei 97 pazienti trattati, 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.

Nei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico si riscontra spesso un aumento della pressione arteriosa polmonare a causa della vasocostrizione polmonare. L'ossido di azoto per inalazione ha dimostrato di ridurre selettivamente la resistenza vascolare polmonare e di ridurre l'aumento della pressione arteriosa polmonare. Ciò può aumentare la frazione di eiezione ventricolare destra. A loro volta questi effetti migliorano la circolazione sanguigna e l'ossigenazione nella circolazione polmonare.

Nel trial INOT27, 795 neonati pretermine (GA < 29 settimane) con insufficienza respiratoria ipossica sono stati randomizzati alla somministrazione di iNO (n=395) con una dose di 5 ppm oppure gas di azoto (placebo n=400), iniziando entro le prime 24 ore di vita e con trattamento di almeno 7 giorni, fino a 21 giorni. L'esito primario, degli endpoint di efficacia combinati di decesso o displasia broncopolmonare (BPD) a 36 settimane GA, non era significativamente diverso tra i gruppi, anche con un aggiustamento per l'età gestazionale come covariata (p = 0,40), o peso alla nascita come covariata (p = 0,41). L'insorgenza generale di emorragia intraventricolare (IVH) era 114 (28,9%) tra i sottoposti a trattamento iNO rispetto a 91 (22,9%) tra i neonati di controllo. Il numero generale dei decessi alla settimana 36 era leggermente maggiore nel gruppo iNO; 53/395 (13,4%) comparato al controllo 42/397 (10,6%). Il trial INOT25, che studiava gli effetti dell'iNO nei neonati prematuri ipossici, non ha dimostrato miglioramenti nella sopravvivenza senza BDP. Tuttavia, in questo studio non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di IVH o decesso. Lo studio BALLR1, che valutava anch'esso gli effetti dell'iNO nei neonati prematuri, ma che iniziava l'iNO a 7 giorni e in una dose da 20 ppm, ha riscontrato un aumento significativo dei neonati vivi senza BPD alla settimana gestazionale 36, 121 (45%) contro 95 (35,4%) p<0,028. In questo studio non sono stati osservati segni di aumento degli effetti avversi.

L'ossido di azoto reagisce chimicamente con l'ossigeno, formando biossido di azoto.

L'ossido di azoto possiede un elettrone spaiato che rende la molecola reattiva. Nel tessuto biologico, l'ossido di azoto può formare il perossinitrito con superossido ( $O_2^-$ ), un composto instabile che può arrecare danni ai tessuti 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 presenta effetti farmacodinamici polmonari anche in concentrazioni di solo 1 ppm all'interno delle vie respiratorie.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esonerato dall'obbligo di sottoporre i risultati degli studi con iNO in tutti i sottoinsiemi di popolazione pediatrica con ipertensione polmonare persistente e altre patologie cardiopolmonari. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'ossido di azoto è stata studiata negli adulti. 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 e il nitrato. A bassi livelli di saturazione di ossigeno, l'ossido di azoto può unirsi alla desossiemoglobina per formare temporaneamente la nitrosiemoglobina, 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 e all'acqua per produrre rispettivamente il biossido di azoto ed il nitrito, che interagiscono con l'ossiemoglobina per formare la metaemoglobina e il nitrato. In tal modo, i prodotti finali dell'ossido di azoto che entrano nella circolazione sistemica sono prevalentemente la metaemoglobina e il nitrato.

La farmacocinetica 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 iNO 5 ppm e 20 ppm, ma hanno raggiunto quasi il 5% nel gruppo iNO 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 è stato  $10 \pm 9$  (D.S.) ore (mediana, 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

Nel corso di studi di tossicità a dose singola e ripetuta nei roditori sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente livello superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. La tossicità è associata all'anossia causata da elevati livelli di metaemoglobina.

Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

Una serie di test di genotossicità ha dimostrato il potenziale mutageno dell'ossido di azoto in alcuni sistemi di test in vitro e nessun effetto clastogenico nel sistema in vivo. Ciò dipende probabilmente dalla formazione di nitrosammine mutagene, da alterazioni del DNA o da compromissioni dei meccanismi di riparazione del

DNA. Una bassa incidenza di adenocarcinomi uterini nei ratti in seguito all'esposizione quotidiana alla dose umana raccomandata per due anni è stata provvisoriamente considerata correlata al trattamento. L'importanza di questi risultati per l'utilizzo clinico nei neonati e i potenziali effetti sulle cellule germinali non sono noti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Azoto

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti/apparecchiature/dispositivi medici ad eccezione di quelli indicati al 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 di butile, poliammide e poliuretano.

### **6.3 Periodo di validità**

1 anno (bombola da 2 l)

3 anni (bombola da 10l)

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Si devono osservare tutte le regole pertinenti alla manipolazione delle bombole sotto pressione.

La conservazione presso l'ospedale deve essere supervisionata da specialisti. Le bombole devono essere conservate in ambienti interni ben ventilati, oppure all'esterno, in rimesse ventilate e protetti dalla pioggia e dall'esposizione alla luce solare diretta.

Le bombole devono essere conservate a una temperatura compresa tra -10 e +50°C.

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

#### *Conservazione nel reparto di farmacia*

Le bombole devono essere conservate le bombole in un luogo aerato, pulito e chiuso a chiave, riservato esclusivamente al deposito di gas medicinali. All'interno di questo locale, deve essere assegnata un'area separata per la conservazione delle bombole di ossido d'azoto.

#### *Conservazione nel reparto di medicina*

La bombola deve essere conservata in un luogo appositamente attrezzato per mantenere la bombola in verticale.

#### *Trasporto delle bombole*

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 Neophyr, 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.

Non usare Neophyr dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta della bombola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bombole con capacità di 2 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol).  
Una bombola da 2 litri riempita a 150 bar contiene circa 0,35 kg di gas.

Bombole con capacità di 10 l (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol).

Una bombola da 10 litri riempita a 150 bar contiene circa 1,77 kg di gas.

Le bombole in lega di alluminio hanno il corpo bianco e ogiva di color turchese.  
Sono provviste di valvola a pressione residua in acciaio inossidabile con specifico connettore di efflusso ISO 5145 (2004).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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 zone: 1) dalla valvola della bombola all'umidificatore (gas secco) e 2) dall'umidificatore al punto di efflusso (gas umido che può contenere NO<sub>2</sub>). 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, tra i materiali metallici da costruzione si consiglia esclusivamente l'acciaio inossidabile. I polimeri testati e risultati idonei per l'uso nei sistemi di somministrazione per l'ossido di azoto includono polietilene (PE) e polipropilene (PP). Non devono essere usati gomma di butile, poliammide o poliuretano. Sono stati 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.

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

- controllare che il materiale versi in buone condizioni prima di usarlo.
- fissare le bombole mediante ganci o catene per riportarle ed evitare il rischio di cadute
- non utilizzare se la pressione della bombola è inferiore a 10 bar
- non aprire mai la valvola repentinamente
- non manipolare la bombola se la valvola non è protetta da una calottina

Utilizzare uno specifico connettore ISO 5145 (2004): n°29 specifico NO/N<sub>2</sub> (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR

- ad ogni nuovo utilizzo, sfiatare il riduttore di pressione/flussimetro 3 volte utilizzando una miscela di ossido di azoto/azoto
- non riparare una valvola difettosa
- non serrare il riduttore di pressione/flussimetro utilizzando pinze per evitare di schiacciare la guarnizione e danneggiare il dispositivo di somministrazione
- convogliare i gas esalati verso l'esterno (evitando zone in cui potrebbero accumularsi). Prima dell'uso verificare che la stanza disponga di un adeguato sistema di ventilazione per consentire la fuoriuscita dei gas nel caso di guasto o perdite accidentali.
- poiché l'ossido di azoto è incolore e inodore, si raccomanda di utilizzare un sistema di rilevazione in tutte le stanze in cui deve essere utilizzato o conservato.
- Limiti di esposizione per il personale (vedere paragrafo 4.2: Posologia e modo di somministrazione)

### Istruzioni per lo smaltimento delle bombole:

Non eliminare le bombole vuote. Le bombole vuote saranno raccolte dal fornitore.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SOL S.p.A.

Via Borgazzi 27  
20900 Monza  
Italia

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n° 041764010 – “225 ppm mol/mol gas medicinale compresso” 1 bombola Al da 10 l riempita a 150 bar

A.I.C. n° 041764022 – “450 ppm mol/mol gas medicinale compresso” 1 bombola Al da 10 l riempita a 150 bar

A.I.C. n° 041764034 – “1000 ppm mol/mol gas medicinale compresso” 1 bombola Al da 10 l riempita a 150 bar

A.I.C. n° 041764046 – “1000 ppm mol/mol gas medicinale compresso” 1 bombola Al da 2 l riempita a 150 bar

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

10/12/2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Mese AAAA

Agenzia Italiana del Farmaco