

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto





INDICE

Riassunto delle caratteristiche del prodotto - VasoKINOX

| | |
|--|-----------|
| 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE | 4 |
| 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA | 4 |
| 3. FORMA FARMACEUTICA | 4 |
| 4. INFORMAZIONI CLINICHE | 4 |
| 4.1 Indicazioni terapeutiche | 4 |
| 4.2 Posologia e modo di somministrazione | 4 |
| 4.3 Controindicazioni | 8 |
| 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego | 9 |
| 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione | 10 |
| 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento | 11 |
| 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari | 11 |
| 4.8 Effetti indesiderati | 11 |
| 4.9 Sovradosaggio | 12 |
| 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE | 13 |
| 5.1 Proprietà farmacodinamiche | 13 |
| 5.2 Proprietà farmacocinetiche | 14 |
| 5.3 Dati preclinici di sicurezza | 14 |
| 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE | 15 |
| 6.1 Elenco degli eccipienti | 15 |
| 6.2 Incompatibilità | 15 |
| 6.3 Periodo di validità | 15 |
| 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione | 15 |
| 6.5 Natura e contenuto del contenitore | 16 |
| 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione | 16 |
| 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO | 17 |
| 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO | 17 |
| 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE | 17 |
| 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO | 17 |



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VasoKINOX 450 ppm mole/mole, gas medicinale, compresso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ossido di azoto.....450 ppm mole/mole

Ossido di azoto (NO) 0,450 ml in Azoto (N₂) 999,55 ml

Una bombola da 5 litri riempita a 200 bar eroga 0.94 m³ di gas alla pressione di 1 bar a 15°C.

Una bombola da 11 litri riempita a 200 bar eroga 2.1 m³ di gas alla pressione di 1 bar a 15°C.

Una bombola da 20 litri riempita a 200 bar eroga 3.8 m³ di gas alla 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

VasoKINOX, è indicato, unitamente a supporto ventilatorio e ad altri principi attivi idonei, per il trattamento di:

- neonati \geq 34 settimane di gestazione affetti da insufficienza respiratoria ipossica associata ad evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare, in modo da migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità di ossigenazione extracorporea a membrana.
- ipertensione polmonare peri-operatoria in adulti e neonati, lattanti, bambini e adolescenti, di età compresa tra 0 e 17 anni, in concomitanza con intervento cardiocirurgico, al fine di ridurre selettivamente la pressione arteriosa polmonare e migliorare la funzionalità ventricolare destra e l'ossigenazione tramite l'aumento del flusso polmonare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio è determinato dalla condizione clinica del paziente (gravità dell'ipertensione arteriosa polmonare) e dall'età del paziente.

Il principio della minima dose efficace deve valere come regola per limitare gli effetti tossici della somministrazione di ossido di azoto. Il trattamento con VasoKINOX non deve essere interrotto bruscamente onde evitare il rischio di effetto rebound.

a) Ipertensione Polmonare Persistente del Neonato

La prescrizione di ossido di azoto deve essere sottoposta alla supervisione di un medico esperto in terapia intensiva neonatale. La prescrizione deve essere limitata a quelle unità neonatali che hanno ricevuto un adeguato addestramento nell'uso dei sistemi di erogazione per ossido di azoto.

VasoKINOX deve essere somministrato in accordo alla prescrizione di un medico neonatologo. NO inalato deve essere utilizzato solo dopo aver ottimizzato il supporto respiratorio secondo le più accurate pratiche cliniche. Ciò include l'ottimizzazione di volume/pressioni correnti e il reclutamento polmonare (surfattante, ventilazione oscillatoria ad alta frequenza e pressione positiva di fine espirazione) secondo le necessità del paziente.

La dose massima raccomandata di NO inalato è 20 ppm.

La dose iniziale è 20 ppm. Iniziando il più presto possibile ed entro 4-24 ore dall'inizio della terapia, la dose deve essere ridotta a 5 ppm, sempre che vi sia una adeguata ossigenazione arteriosa a questa dose inferiore.

La terapia con ossido di azoto inalato deve essere mantenuta a 5 ppm fino ad avere un miglioramento nell'ossigenazione del neonato, affinché la FiO_2 (frazione di ossigeno inspirato) possa essere mantenuta al di sotto del 60%.

La durata della terapia è variabile, ma tipicamente inferiore ai quattro giorni.

I tentativi di svezzamento della terapia da NO inalato devono essere iniziati appena sembra pertinente. I neonati che non possono essere svezzati da NO inalato entro 4 giorni, devono essere sottoposti ad attenti esami diagnostici per escludere la presenza di altre patologie.

b) Ipertensione polmonare associata ad un intervento cardiocirurgico

La prescrizione di ossido di azoto deve essere sottoposta alla supervisione di un medico esperto in anestesia cardiotoracica e terapia intensiva. La prescrizione deve essere limitata alle unità cardiotoraciche che abbiano ricevuto un adeguato addestramento nell'uso dei sistemi di erogazione per ossido di azoto. **VasoKINOX** deve essere somministrato solo in base alla prescrizione dell'anestesista o del medico di terapia intensiva.

VasoKINOX deve essere usato soltanto dopo l'ottimizzazione dell'assistenza conservativa, in qualsiasi fase della procedura perioperatoria per ridurre la pressione polmonare. NO inalato viene in genere somministrato insieme ad altri regimi di trattamento standard in ambiente perioperatorio, compresi i medicinali inotropici e vasoattivi.

VasoKINOX deve essere somministrato sotto stretto monitoraggio di emodinamica e ossigenazione. L'intervallo operativo raccomandato va da 2 a 20 ppm. Il massimo raccomandato è 20 ppm. Negli adulti, la dose può essere aumentata fino a 40 ppm se il dosaggio inferiore non ha fornito effetti clinici sufficienti. In questo caso, il follow-up delle condizioni del paziente deve essere eseguito con maggiore frequenza e l'esposizione a questo dosaggio più alto deve essere la più limitata possibile.

Nei neonati, nei lattanti, nei bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni, la dose iniziale dell'ossido di azoto inalato è di 10 ppm di gas. La dose può essere aumentata fino a 20 ppm se il dosaggio più basso non ha fornito sufficienti effetti clinici. Deve essere somministrata la minima dose efficace e il dosaggio deve essere ridotto a 5 ppm a condizione che la pressione arteriosa polmonare e l'ossigenazione arteriosa sistemica rimangano adeguate a questo basso dosaggio.

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

Gli effetti dell'ossido di azoto inalato sono rapidi, la diminuzione della pressione arteriosa polmonare e l'aumento dell'ossigenazione sono stati osservati entro 5-20 minuti. In caso di risposta insufficiente la dose può essere aumentata dopo un minimo di 10 minuti. Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento se non si osservano effetti fisiologici benefici dopo un periodo di test della terapia di 30 minuti.

Il trattamento può essere iniziato in qualsiasi momento nel periodo perioperatorio per abbassare la pressione polmonare. Negli studi clinici, il trattamento è stato spesso iniziato prima della separazione dal bypass cardiopolmonare. È stato somministrato NO per inalazione per periodi di tempo fino a 7 giorni in ambito perioperatorio, ma i tempi di trattamento comuni sono di 24-48 ore.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di **VasoKINOX** nei neonati prematuri con meno di 34 settimane di gestazione non sono state ancora determinate; non è possibile fornire alcuna raccomandazione sulla posologia.

I dati clinici a supporto della dose suggerita nella fascia di età tra 12-17 anni sono limitati.

Sospensione della terapia

La somministrazione di **VasoKINOX** non va interrotta bruscamente onde evitare il rischio di effetto rebound (vedere paragrafo 4.4: Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Iperensione Polmonare Persistente del Neonato (PPHN)

Quando si decide di interrompere la terapia con ossido di azoto inalato, la dose deve essere progressivamente ridotta di 1 ppm ogni 30 minuti-un'ora, con monitoraggio continuo dell'ossigenazione. Se non c'è un cambiamento nell'ossigenazione durante la somministrazione di NO inalato a 1 ppm, la FiO_2 deve essere aumentata del 10%, poi la terapia con NO inalato deve essere interrotta. Se l'ossigenazione scende più del 20%, la terapia con NO inalato deve essere ripresa a 5 ppm e un ulteriore tentativo per la sospensione deve essere preso in considerazione dopo 12-24 ore.

Iperensione polmonare associata ad un intervento cardiocirurgico

I tentativi di svezzare da NO inalato devono essere iniziati appena l'emodinamica è stabilizzata in associazione allo svezzamento da ventilatore e supporto inotropico.

La sospensione del trattamento con ossido di azoto deve essere portata a termine in modo graduale e sotto stretto controllo della pressione arteriosa polmonare.

Può essere proposta la seguente tecnica di sospensione. La dose deve essere ridotta gradualmente a 1 ppm per almeno 30 minuti, controllando contemporaneamente la pressione arteriosa sistemica e polmonare e l'ossigenazione, e poi terminata.

Lo svezzamento deve essere tentato almeno ogni 12 ore quando il paziente è stabile con un basso dosaggio di **VasoKINOX**.

Uno svezzamento troppo rapido dal trattamento con ossido di azoto inalato comporta il rischio di un aumento della pressione dell'arteria polmonare con conseguente instabilità emodinamica (effetto rebound).

Se, a seguito della sospensione del trattamento, si registra un aumento della pressione arteriosa polmonare, l'ossido di azoto verrà nuovamente somministrato alla minima dose efficace. Un ulteriore tentativo di sospensione verrà preso in considerazione successivamente.

Modo di somministrazione

Uso endotracheopolmonare

L'ossido di azoto si somministra mediante ventilazione dopo diluizione in una miscela aria/ossigeno. Evitare la somministrazione diretta intratracheale a causa del rischio di lesioni locali che possono insorgere al contatto con la membrana mucosa.

Prima dell'inizio della terapia, durante la fase di preparazione, accertarsi che le impostazioni del dispositivo siano conformi alla concentrazione del gas nella bombola.

Il sistema usato per somministrare **VasoKINOX** deve permettere l'inalazione di una concentrazione stabile di ossido di azoto, a prescindere dal ventilatore utilizzato. Inoltre, il tempo di contatto tra ossido di azoto e ossigeno nel circuito di inspirazione va tenuto al minimo per limitare il rischio di formazione di sottoprodotti tossici di ossidazione nel gas inalato (vedere paragrafo 4.4: Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

In presenza di ventilatori "a flusso continuo" (convenzionali o ad alta frequenza oscillatoria) raccomandati in neonatologia, **VasoKINOX** può essere somministrato in flusso continuo nella sezione inspiratoria e, in ogni caso, il più vicino possibile al paziente.

In presenza di ventilatori a flusso sequenziale intermittente, il sistema di somministrazione dell'ossido di azoto deve essere in grado di gestire la concentrazione di picco di gas. Durante la fase inspiratoria si raccomanda la somministrazione sequenziale sincronizzata per evitare picchi di concentrazione di ossido di azoto e l'effetto bolo indotto dalla continua somministrazione del gas.

In determinate situazioni cliniche con interruzione della ventilazione meccanica, la somministrazione di **VasoKINOX** è possibile mediante ventilazione CPAP (a pressione positiva continua). La quantità di ossido di azoto inalata ha l'obiettivo di ottenere gli stessi effetti della ventilazione meccanica.

In caso di trasporto del paziente trattato con ossido di azoto presso un altro centro di cura, è consigliabile assicurarsi del mantenimento della somministrazione continua di ossido di azoto inalato durante il trasporto.

Training per la somministrazione

Il personale ospedaliero deve essere addestrato all'uso del sistema di erogazione e al monitoraggio del trattamento prima della somministrazione di **VasoKINOX**.

Monitoraggio del trattamento

Il biossido di azoto (NO_2) può formare rapidamente miscele gassose contenenti ossido di azoto e ossigeno (O_2), che possono causare una reazione infiammatoria e lesioni a carico delle vie respiratorie. Le concentrazioni di ossido di azoto e biossido di azoto inalate e la FiO_2 devono essere misurate costantemente nel circuito inspiratorio vicino al paziente usando l'adeguata apparecchiatura certificata (dispositivo medico con marchio CE). La concentrazione di NO_2 nell'aria inalata deve rimanere la più bassa possibile.

Monitoraggio della formazione di biossido di azoto (NO_2):

Immediatamente prima della preparazione di ogni paziente, deve essere applicata la procedura corretta per l'eliminazione di NO_2 dal sistema. La concentrazione di NO_2 deve essere mantenuta più bassa possibile e sempre $< 0,5$ ppm. Se NO_2 è $> 0,5$ ppm, deve essere valutato il corretto funzionamento del sistema di erogazione, l'analizzatore di NO_2 deve essere ricalibrato e la dose di **VasoKINOX** e/o FiO_2 devono essere ridotti se possibile.

Se si verifica una variazione imprevista della concentrazione di **VasoKINOX**, è necessario valutare il corretto funzionamento del sistema di erogazione e ricalibrare l'analizzatore.

Durante il trattamento:

Per la sicurezza del paziente, vanno impostate delle soglie di allerta:

ossido di azoto \pm 2 ppm del dosaggio prescritto,

NO₂: 1 ppm.

FI_O₂ \pm 0.05

Se in qualsiasi momento il livello di NO₂ supera 1 ppm, la dose di ossido di azoto deve essere ridotta immediatamente.

Per i ventilatori volumetrici a flusso intermittente, un monitoraggio spirometrico può rilevare un aumento del flusso di **VasoKINOX** qualora si osservi una differenza tra il volume inspirato e il volume espirato.

La pressione della bombola di **VasoKINOX** deve essere visualizzata in modo da permettere una rapida sostituzione di una bombola vuota e non interrompere bruscamente il trattamento. Le bombole di ricambio vanno tenute a disposizione nelle vicinanze.

Monitoraggio della formazione di metaemoglobina:

È noto che neonati e bambini piccoli hanno un'attività della metaemoglobina ridotta rispetto agli adulti. Il livello di metaemoglobina deve essere misurato entro un'ora dall'inizio della terapia con **VasoKINOX**, con l'ausilio di un analizzatore in grado di distinguere in modo affidabile tra emoglobina fetale e metaemoglobina. Se è > 2,5 %, la dose di **VasoKINOX** deve essere diminuita e può essere presa in considerazione la somministrazione di medicinali con proprietà riducenti, come il blu di metilene. Sebbene sia inusuale che il livello di metaemoglobina aumenti in modo significativo se il livello iniziale è basso, è prudente ripetere le misurazioni della metaemoglobina ogni 1-2 giorni.

Negli adulti sottoposti a chirurgia cardiaca, il livello di metaemoglobina deve essere misurato entro un'ora dall'inizio della terapia con **VasoKINOX**. Se la frazione di metaemoglobina raggiunge un livello che potenzialmente compromette un adeguato apporto di ossigeno, la dose di **VasoKINOX** deve essere diminuita e può essere presa in considerazione la somministrazione di medicinali con proprietà riducenti come il blu di metilene.

Limite di esposizione per il personale medico:

Le agenzie di riferimento americane (NIOSH) ed europee che si occupano della sicurezza e della salute sul lavoro raccomandano i seguenti limiti di esposizione:

- NO: 25 ppm per 8 ore (30 mg/m³)
- NO₂: 2 ppm (4 mg/m³)

Affinché siano rispettate le raccomandazioni di cui sopra, è necessario eseguire un'analisi delle concentrazioni di ossido di azoto e biossido di azoto nell'atmosfera.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'ossido di azoto
- Neonati che dipendono da uno shunt destra-sinistra o con un dotto arterioso sinistro-destro maligno

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sospensione della terapia

Il trattamento con **VasoKINOX** non va interrotto bruscamente onde evitare il rischio di aumento della pressione arteriosa polmonare (PAP) e/o l'induzione di ipossiemia da rimbalzo (rebound) (riduzione di PaO_2).

Il peggioramento nell'ossigenazione e l'aumento della PAP può anche verificarsi in pazienti che non rispondono al **VasoKINOX**.

La sospensione dell'ossido di azoto inalato deve essere graduale ed eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.2: Posologia e modo di somministrazione). Quando i pazienti trattati con ossido di azoto inalato devono essere trasferiti ad un altro centro di cura, bisogna garantire che la somministrazione di ossido di azoto inalato sia continua durante il trasferimento.

Specifiche popolazioni di pazienti

L'ossido di azoto inalato deve essere usato con cautela anche in pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa e con elevata pressione capillare polmonare del cono (PCWP) in quanto possono essere esposti ad un aumento del rischio di sviluppare insufficienza cardiaca (e.g. edema polmonare).

Il trattamento con ossido di azoto per inalazione può aggravare l'insufficienza cardiaca in una situazione di shunt sinistra-destra.

Questo è dovuto all' indesiderata vasodilatazione polmonare causata dall'ossido di azoto inalato, risultante in un ulteriore aumento dell'iperperfusion polmonare preesistente dando così luogo ad una potenziale insufficienza anterograda o retrograda. Pertanto prima della somministrazione di ossido d'azoto si raccomanda di eseguire la cateterizzazione dell'arteria polmonare o un esame ecocardiografico dell'emodinamica centrale.

L'ossido di azoto inalato deve essere usato con cautela in pazienti con difetto cardiaco complesso, dove l'elevata pressione nell'arteria polmonare è importante per mantenere la circolazione.

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

Inadeguata risposta quando somministrato in caso di ipossiemia refrattaria

Nei neonati trattati per ipossiemia refrattaria, se la risposta clinica è giudicata inadeguata 4-6 ore dopo l'inizio delle terapie con NO inalato, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi sulla base delle circostanze locali.

Produzione di metaemoglobina:

Dopo l'inalazione, i prodotti finali dell'ossido di azoto ritrovati nella circolazione sistemica sono principalmente la metaemoglobina e il nitrato. La concentrazione di metaemoglobina nel sangue deve essere controllata in tutti i pazienti.

Per quanto sia insolito un aumento significativo della metaemoglobina quando il suo livello iniziale è basso, ciò dovrebbe comunque essere controllato prima del trattamento e poi regolarmente durante la somministrazione. Se il livello di metaemoglobina supera il 2,5%, il dosaggio di ossido di azoto deve essere ridotto. Se supera il 5% è necessario interrompere la somministrazione. Si consiglia in tal caso la somministrazione di un agente riducente quale il blu di metilene.

Formazione di NO₂:

L'NO₂ si forma rapidamente all'interno di miscele gassose contenenti ossido di azoto e O₂ e l'ossido d'azoto 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 i limiti prescritti nel paragrafo 4.2.

Monitoraggio dell'emostasi:

Si raccomanda un monitoraggio regolare dell'emostasi e una misurazione del tempo di sanguinamento per oltre 24 ore durante la somministrazione di **VasoKINOX** in pazienti con anomalie piastriniche funzionali o quantitative, con una bassa concentrazione di fattori della coagulazione o sottoposti ad un trattamento con un anticoagulante. Test condotti su animali hanno dimostrato che l'ossido di azoto inalato può interferire con l'emostasi e indurre un aumento del tempo di sanguinamento. I dati disponibili sugli uomini adulti sono contraddittori e non permettono di stabilire una conclusione formale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

In presenza di ossigeno, l'ossido di azoto viene ossidato rapidamente formando derivati con un grado di ossidazione superiore tossici per l'epitelio bronchiale e la membrana alveolo-capillare. Il biossido di azoto (NO₂) è il principale composto formato. Il grado di ossidazione è proporzionale alle concentrazioni iniziali di ossido di azoto e di ossigeno nell'aria inalata e al tempo di contatto tra NO e O₂. La sua concentrazione resta al di sotto dello 0,5 ppm quando l'ossido di azoto inalato viene somministrato a dosi inferiori a 20 ppm e se vengono applicate correttamente le misure per ridurre il tempo di contatto tra ossigeno e ossido di azoto. Se la concentrazione di NO₂ supera 1 ppm durante il trattamento, è necessario ridurre il dosaggio di ossido di azoto e/o FiO₂. Vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni sul monitoraggio di NO₂.

È possibile che i composti donatori di ossido di azoto, come il nitroprussiato di sodio e la nitroglicerina, elevino il rischio di sviluppare la metaemoglobina.

L'ossido di azoto è stato somministrato in modo sicuro con dopamina, dobutamina, steroidi, surfattante e ventilazione ad alta frequenza.

Studi sperimentali suggeriscono che l'ossido di azoto e il biossido di azoto possono reagire chimicamente con il surfattante e/o con le proteine del surfattante, senza chiare conseguenze cliniche.

Il rischio di produzione di metaemoglobina aumenta in caso di somministrazione concomitante di ossido di azoto e farmaci generanti metaemoglobina (es. alchilnitriti e solfonammidi, prilocaina).

Le sostanze che potenzialmente possono determinare un aumento dei livelli di metaemoglobina devono essere impiegate con cautela durante il trattamento con ossido di azoto inalato.

I dati disponibili suggeriscono effetti cumulativi dell'ossido di azoto inalato e di altri vasodilatatori che agiscono mediante sistemi cGMP o cAMP (inibitori della fosfodiesterasi, prostaciclina, PGI₂ ecc.) sugli effetti di vasodilatazione polmonare e sulla performance ventricolare destra. Pertanto, la somministrazione dell'ossido di azoto per inalazione in associazione a tali farmaci deve essere effettuata con cautela.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ossido d'azoto in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

VasoKINOX non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ossido d'azoto/metaboliti siano escreti nel latte materno.

L'escrezione di **VasoKINOX** nel latte materno non è stata studiata sugli animali.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con **VasoKINOX** tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Una sospensione repentina della somministrazione di ossido di azoto per inalazione può causare una reazione di rebound. La reazione di rebound è la reazione avversa più comune associata all'impiego clinico di **VasoKINOX**. Il rebound può essere osservato sia nella fase iniziale della terapia che in quella finale.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse pubblicate sono elencate secondo la convenzione di frequenza MedDRA (molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).



| Classificazione per sistemi e organi | Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non nota |
|---|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------|------------|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Trombocitopenia ^a | - | Metaemoglobinemia ^a | - | - | - |
| Patologie del sistema nervoso | - | - | - | - | - | Cefalea ^c Capogiri ^c |
| Patologie cardiache | - | - | - | - | - | Bradicardia ^p (in seguito ad interruzione improvvisa della terapia) |
| Patologie vascolari | - | Ipotensione ^{a,b,d} | - | - | - | - |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | - | Atelettasia ^a | - | - | - | Ipossia ^{b,d} Dispnea ^c Fastidio al torace ^c Gola secca ^c |

a: Identificata dalla sperimentazione clinica

b: Identificata dall'esperienza Post-Marketing

c: Identificata dall'esperienza Post-Marketing, riscontrata da personale sanitario in seguito all'esposizione accidentale

d: Dati di sorveglianza della sicurezza post-marketing (PMSS), effetti associati ad interruzione improvvisa del medicinale e/o danni nel sistema di erogazione. A seguito di un'improvvisa interruzione della terapia con ossido di azoto per inalazione, sono state descritte rapide reazioni di rebound, come vasocostrizione polmonare intensificata ed ipossia, che causano collasso cardiovascolare

Descrizione di reazioni avverse 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di **VasoKINOX** provoca un aumento dei livelli di metaemoglobina e NO₂. Un'alta concentrazione di NO₂ può causare lesioni polmonari acute e casi di edema polmonare sono stati registrati in seguito a somministrazione di elevate concentrazioni di ossido di azoto per inalazione.

Azioni da intraprendere in caso di sovradosaggio accidentale del paziente:

- trattamento sintomatico dei disturbi respiratori,
- in caso di metaemoglobinemia persistente, nonostante la riduzione o l'interruzione del trattamento, deve essere considerata un'iniezione intravenosa di vitamina C o di blu di metilene, o una trasfusione di sangue a seconda della condizione clinica del paziente.

Azione da intraprendere in caso di inalazione massiccia dovuta a perdite accidentali:

- mantenere il paziente sotto osservazione medica per almeno 24 ore,
- in caso di disturbi respiratori, va somministrato un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ALTRI PREPARATI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO
Codice ATC: R07AX01.

Meccanismo d'azione

L'ossido di azoto è prodotto in via endogena da numerose cellule presenti nell'organismo, comprese quelle nell'endotelio vascolare.

Esso induce il rilassamento della muscolatura vascolare liscia con conseguente vasodilatazione legandosi alla frazione ematinica della guanilato ciclasi citosolica. Ciò provoca l'attivazione della guanilato ciclasi e un aumento dei livelli intracellulari di guanosina 3',5' monofosfato ciclico (GMPc). Un aumento della GMPc intrapiastrinica può essere responsabile dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Effetti farmacodinamici

L'ossido di azoto per inalazione esercita un'azione selettiva sulla circolazione arteriosa polmonare a causa della sua brevissima emivita. L'emoglobina che circola in prossimità del suo punto di diffusione attraverso la membrana alveolocapillare è responsabile della sua disattivazione.

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

Efficacia e sicurezza

La somministrazione di NO inalato nei neonati prematuri di età gestazionale inferiore a 34 settimane con insufficienza respiratoria ipossica non ha mostrato alcun beneficio. Questo può essere dovuto alle complicazioni legate alla nascita prematura.

Il beneficio della somministrazione dell'NO inalato in neonati ≥ 34 settimane di gestazione con insufficienza respiratoria ipossica è stabilito dai trial clinici randomizzati controllati.

L'efficacia dell'ossido di azoto inalato è stata investigata nei neonati con insufficienza respiratoria di differenti eziologie. Nel caso di neonati con ipertensione polmonare persistente, l'inalazione di NO migliora l'ossigenazione e riduce il bisogno di ossigenazione attraverso una membrana extracorporea.

Una meta-analisi basata su 14 studi clinici randomizzati è stata condotta su neonati nati a termine o vicino al termine con insufficienza respiratoria ipossiemia.

C'è un effetto significativo nella riduzione della necessità di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) (rischio relativo 0.63, intervallo di confidenza (I.C.) al 95% 0.54, 0.75) (n=810).

I parametri di ossigenazione sono stati riportati da sei studi inclusi nella meta-analisi. Dai 30 a 60 minuti di trattamento, l'Indice di Ossigenazione è significativamente più basso nel gruppo iNO (differenza media ponderata -9.59, I.C.95% -12.50, -6.68) (n=698). La PaO₂ da 30 a 60 minuti dopo il trattamento è significativamente più alta nel gruppo iNO (differenza media ponderata 45.5 mmHg, I.C.95% 34.7, 56.3) (n=699). L'ossigenazione migliora nel 50% circa dei neonati che ricevono iNO (n=698).

L'ipertensione polmonare e la crescente resistenza vascolare polmonare sono frequentemente osservate in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, più spesso dopo svezzamento da bypass cardiopolmonare. Questo è dovuto alla vasocostrizione polmonare causata probabilmente da diversi eventi che includono una risposta infiammatoria all'intervento chirurgico. L'aumentata resistenza vascolare polmonare può condurre a insufficienza ventricolare destra. È consolidato che l'ossido di azoto inalato riduce la resistenza vascolare polmonare e attenua l'aumentata pressione dell'arteria polmonare, che può condurre all'aumento della frazione di eiezione ventricolare destra. Questi effetti conducono alla stabilizzazione emodinamica e al miglioramento dell'ossigenazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'ossido di azoto inalato viene diffuso per via sistemica. La maggior parte attraversa la membrana alveolocapillare e si combina con l'emoglobina con una saturazione di ossigeno tra il 60% e il 100%. A tale livello di saturazione di ossigeno, l'ossido di azoto si unisce prevalentemente all'ossiemoglobina per produrre metaemoglobina e nitrati. Quando la saturazione di ossigeno è bassa, l'ossido di azoto si fissa alla desossiemoglobina per formare un composto intermedio, la nitrosiemoglobina, che in presenza di ossigeno si decompone in ossidi di azoto e metaemoglobina. L'ossido di azoto reagisce con l'ossigeno e l'acqua formando il biossido di azoto e nitriti, che interagiscono con l'ossiemoglobina per formare metaemoglobina e nitrati. Quindi la metaemoglobina e i nitrati sono i principali metaboliti dell'ossido di azoto che si trovano nella circolazione sistemica.

I nitrati vengono eliminati prevalentemente con le urine mentre la metaemoglobina viene metabolizzata in emoglobina nel giro di alcune ore dalle reduttasi endogene. I nitrati escreti con le urine rappresentano oltre il 70% della dose inalata di ossido di azoto.

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 NO 5 ppm e 20 ppm, ma hanno raggiunto quasi il 5% nel gruppo NO 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 (DS) ore (media, 8 ore) in questi 13 pazienti, ma un paziente non ha superato il 7% fino a 40 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le maggiori tossicità negli studi di sicurezza non clinici sono relativi a segni funzionali di tossicità polmonare associati a metaemoglobinemia, quest'ultima costituisce un biomarker

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

per la tossicità da NO.

In assenza di studi formali sulla correlazione farmacocinetica, i confronti interspecie non consentono margini di sicurezza che possono essere stimati.

L'ossido di azoto nei ratti neonati/giovani trattati dal 2° giorno al 29° giorno di vita a 100 ppm non ha dimostrato alcuna tossicità sullo sviluppo postnatale, compresa la capacità riproduttiva. Non sono stati realizzati ulteriori studi sulla tossicità riproduttiva. Una serie di test di genotossicità ha dimostrato il potenziale mutageno dell'ossido di azoto in alcuni sistemi di test *in vitro*, molto probabilmente a causa di perossinitriti e specie reattive dell'ossigeno generati dall'ossidazione dell'NO.

Nessun effetto clastogenico è stato osservato *in vivo*.

Non sono stati condotti studi sul potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Azoto

6.2 Incompatibilità

Tutti gli apparecchi, compresi connettori, tubi e circuiti, usati nell'erogazione dell'ossido di azoto, devono essere realizzati in materiali compatibili con il gas. Tra i materiali costruttivi metallici si consiglia esclusivamente l'acciaio inossidabile. I polimeri testati e risultati idonei per l'uso nei sistemi di somministrazione dell'ossido di azoto includono polietilene (PE) e polipropilene (PP).

In presenza di ossigeno NO forma rapidamente NO₂, vedere paragrafo 4.5.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

È vietata la costruzione di un circuito per l'erogazione dell'ossido di azoto che comprenda un impianto centrale con bombole conservate centralmente, tubi fissi e connettori in prossimità del letto del paziente.

Il medicinale non richiede particolari temperature di conservazione.

Conservazione nel reparto di farmacia

Le bombole devono essere conservate in un luogo aerato, pulito e chiuso a chiave, dedicato alla conservazione di gas medicinali. All'interno di questo locale si dovrà individuare un'area specifica per la conservazione delle bombole di **VasoKINOX**. Inoltre, vanno protette in modo da evitare guasti e cadute. Vanno tenute lontane da materiali ossidanti e/o combustibili e umidità.

Conservazione nel reparto dell'utente

La bombola deve essere installata in un'area equipaggiata con attrezzatura idonea per mantenerla in posizione verticale. La bombola va protetta per evitare guasti o cadute e tenuta lontana da qualsiasi fonte di calore o di accensione, agenti ossidanti e/o materiali combustibili ed umidità.

Trasporto della bombola

Le bombole vanno trasportate con apparecchiatura idonea (carrello con catene, barriere o anelli) in modo da proteggerle da guasti o cadute. Durante i trasferimenti intraospedalieri o interospedalieri dei pazienti trattati con ossido di azoto, fissare le bombole saldamente in modo da tenerle in posizione verticale ed evitare il rischio di caduta. Prestare particolare attenzione anche alla messa in sicurezza del regolatore/riduttore della pressione per escludere il rischio di guasti accidentali.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le bombole hanno una capacità di 5 l e 20 l riempite ad una pressione di 200 bar.

Le bombole in alluminio hanno il corpo colorato di bianco e l'ogiva verniciata in turchese.

Sono provviste di una valvola a pressione residua in acciaio inossidabile con uno specifico connettore di efflusso

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

- verificare che l'attrezzatura sia in buone condizioni prima dell'uso;
- fissare le bombole saldamente con catene o lucchetti nella rastrelliera per evitare qualsiasi caduta accidentale;
- non aprire mai la valvola in modo brusco: aprirla in senso antiorario, lentamente e completamente, poi girare la valvola di un quarto di giro in senso orario;
- non maneggiare una bombola la cui valvola sia sprovvista del cappellotto e dell'involucro protettivo;
- usare un connettore specifico conforme alle norme ISO 5145 (2004): n°29 specifico per NO/ N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15.2-20.8 DR;
- deve essere usato un regolatore di pressione che consenta una pressione almeno pari a 1,5 volte la pressione massima di esercizio (200 bar) della bombola di gas;
- ad ogni nuovo uso, spurgare il flussometro/riduttore della pressione usando la miscela ossido di azoto/azoto;
- non tentare di riparare una valvola difettosa;
- non stringere il riduttore di pressione/flussometro usando pinze, altrimenti la guarnizione potrebbe rompersi, danneggiando così il dispositivo di erogazione;
- evacuare all'esterno i gas esalati (evitando aree in cui si potrebbe accumulare). Prima dell'uso controllare che la stanza abbia un adeguato sistema di ventilazione per i gas nel caso si verificassero incidenti o perdite accidentali;
- poiché l'ossido di azoto è incolore e inodore, si raccomanda di usare un sistema di rilevazione in tutte le stanze nelle quali viene usato o conservato;
- Limiti di esposizione per il personale (vedi paragrafo 4.2: Posologia e modo di somministrazione).

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

È vietata la costruzione di un sistema di condotti per l'erogazione dell'ossido d'azoto che comprenda una stazione di bombole (impianto centrale), rete fissa e unità terminali al letto del paziente.

Istruzioni per lo smaltimento della bombola:

Quando la bombola è vuota, non disfarsene. Le bombole vuote saranno prelevate dal fornitore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL
75 Quai d'Orsay
75341 PARIGI Cedex 07
FRANCIA

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 038474019 "450 ppm mole/mole, gas medicinale, compresso" bombola AL da 5 L

AIC n. 038474033 "450 ppm mole/mole, gas medicinale, compresso" bombola AL da 11 L

AIC n. 038474021 "450 ppm mole/mole, gas medicinale, compresso" bombola AL da 20 L

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

G.U. n. 139 del 29/11/2018







Contatti

AIR LIQUIDE SANITÀ SERVICE S.p.A.

Centro Direzionale Milanofiori Nord - Edificio U7

Via Del Bosco Rinnovato, 6 - 20090 Assago (MI)

it-customer-care@airliquide.com



www.airliquidehealthcare.it



Fondata nel 1902, Air Liquide, leader mondiale dei gas, delle tecnologie e dei servizi per l'industria e la sanità, opera in 80 Paesi con più di 65.000 collaboratori. Il Gruppo contribuisce con soluzioni innovative e con lo sviluppo di nuove tecnologie alla realizzazione di prodotti indispensabili per la vita e per la sua salvaguardia. Air Liquide Healthcare è un leader mondiale dei gas medicali, della sanità a domicilio, dei prodotti d'igiene e degli ingredienti di specialità per la sanità. Ha come missione di fornire ai suoi clienti, in un continuum di cure dall'ospedale al domicilio, prodotti medicali, ingredienti di specialità e servizi che contribuiscono a proteggere vite fragili.

Società soggetta alla direzione e coordinamento di Air Liquide Santé International.