

**Relazione di Valutazione**

**AZOTO PROTOSSIDO SICO**

(Azoto protossido)

**SICO**

**Numero di AIC: 045646**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Azoto Protossido SICO. Esso spiega come Azoto Protossido SICO è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Azoto Protossido SICO.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Azoto Protossido SICO i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il proprio medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Azoto Protossido SICO e a cosa serve?**

Azoto protossido SICO contiene azoto protossido, un gas medicinale appartenente al gruppo degli anestetici generali.

Azoto protossido SICO è indicato nei **pazienti di tutte le età**:

* per indurre l’anestesia generale, ovvero per l’eliminazione del dolore accompagnata da perdita di coscienza in combinazione con altri farmaci anestetici somministrati per inalazione o per iniezione in vena.
* per procurare sollievo dal dolore e per indurre uno stato di rilassamento (sedazione) a comparsa rapida e a rapida perdita di effetto, ad esempio nel corso di interventi chirurgici di breve durata, trattamenti che interessano lesioni fisiche (traumatologia), gravi bruciature (ustioni), denti e bocca (odontoiatria), orecchio, naso e gola (otorinolaringoiatria) e durante il parto.

Azoto Protossido SICO è autorizzato come gas medicinale liquefatto in bombole in acciaio da 4 kg, da 7,5 kg e da 30 kg con valvola VI e in pacchi-bombole da 14 bombole da 30 kg;

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Azoto Protossido SICO?**

Le bombole da 30 kg sono per esclusivo uso in ospedali e case di cura, mentre le bombole da 4 kg e 7,5 kg sono ad esclusivo uso degli specialisti in anestesia e rianimazione, odontoiatria e degli odontoiatri.

Questo medicinale le verrà somministrato seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Il medico deciderà se il medicinale può essere somministrato ed in quale dose, principalmente sulla base dei parametri clinici che indicano lo stato di salute e tenendo conto della somministrazione contemporanea di altri medicinali anestetici per indurre lo stato di anestesia generale.

Il medico somministrerà Azoto protossido SICO in combinazione con ossigeno attraverso una cannula inserita nella bocca o nel naso in sala operatoria e tramite una maschera aderente al viso o al naso in altri contesti di utilizzo. Il paziente potrà respirare spontaneamente o con l’aiuto di un respiratore (ventilazione assistita o meccanica).

Il personale medico monitorerà il paziente fino alla fine della somministrazione e fino alla ripresa di conoscenza.

**3) COME FUNZIONA Azoto protossido SICO?**

Azoto protossido SICO, il cui codice ATC è NO1AX13, contiene il principio attivo Azoto protossido, che è un anestetico relativamente debole con buone proprietà analgesiche. Il meccanismo d’azione con cui esso agisce non è stato ancora del tutto chiarito.

I dati disponibili indicano che azoto protossido ha effetti sia diretti che indiretti sulla trasmissione di diversi neurotrasmettitori sia a livello del SNC che del midollo spinale.

L’attività analgesica dell’azoto protossido è basata su un effetto sui recettori per gli oppiacei; l’azione anestetica è dovuta all’interazione con i recettori GABA e con quelli per il glutammato.

I suoi effetti sul sistema endorfinico sono presumibilmente uno dei principali meccanismi responsabili degli effetti analgesici. E’ stato dimostrato che azoto protossido agisce sull’attività della noradrenalina nel corno posteriore del midollo spinale e gli effetti analgesici dipendono in parte da una inibizione spinale.

**4) COME È STATO STUDIATO Azoto Protossido SICO?**

Poiché la domanda è stata presentata in accordo all’art. 10c della Direttiva 2001/83/EC (procedura di consenso informato) non sono stati presentati nuovi dati in quanto non richiesti.

**5) QUALI SONO I RISCHI ASSOCIATI A Azoto Protossido SICO?**

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con Azoto Protossido SICO sono nausea, vomito, vertigini e mal di testa, anche grave.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Azoto Protossido SICO si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ Azoto Protossido SICO E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Azoto Protossido SICO sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Azoto Protossido SICO?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Azoto Protossido SICO.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Azoto Protossido SICO**

Il 13/02/2019 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Azoto Protossido SICO.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Azoto Protossido SICO si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Questo riassunto è stato redatto in data 23.09.2019.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a SICO in data 13/02/2019 l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Azoto Protossido SICO.

Le bombole da 30 kg sono per esclusivo uso in ospedali e case di cura, mentre le bombole da 4 kg e 7,5 kg sono ad esclusivo uso degli specialisti in anestesia e rianimazione, odontoiatria e degli odontoiatri.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10c della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Si tratta di una domanda di nuova AIC presentata con procedura di consenso informato, ossia facendo ricorso alla documentazione farmaceutica, preclinica e clinica contenuta nel dossier di un medicinale già autorizzato il cui titolare abbia dato il consenso all’utilizzazione. Il medicinale di riferimento è AZOTO PROTOSSIDO EUROGAS.

Azoto protossido SICO, il cui codice ATC è NO1AX13, contiene il principio attivo Azoto protossido, che è un anestetico relativamente debole con buone proprietà analgesiche. Il meccanismo d’azione con cui esso agisce non è stato ancora del tutto chiarito.

I dati disponibili indicano che azoto protossido ha effetti sia diretti che indiretti sulla trasmissione di diversi neurotrasmettitori sia a livello del SNC che del midollo spinale.

L’attività analgesica dell’azoto protossido è basata su un effetto sui recettori per gli oppiacei; l’azione anestetica è dovuta all’interazione con i recettori GABA e con quelli per il glutammato.

I suoi effetti sul sistema endorfinico sono presumibilmente uno dei principali meccanismi responsabili degli effetti analgesici. E’ stato dimostrato che azoto protossido agisce sull’attività della noradrenalina nel corno posteriore del midollo spinale e gli effetti analgesici dipendono in parte da una inibizione spinale.

Azoto protossido SICO è indicato:

In anestesia, in combinazione con altri anestetici somministrati per via inalatoria o per via endovenosa.

In analgesia/sedazione in tutte le condizioni nelle quali sia richiesto sollievo del dolore/sedazione a insorgenza rapida e a rapida caduta di effetto (interventi chirurgici di breve durata, traumatologia, ustioni, odontoiatria, otorinolaringoiatria, parto).

Poiché la domanda è stata presentata in accordo all’art. 10c della Direttiva 2001/83/EC (procedura di consenso informato) non sono stati presentati nuovi dati in quanto non richiesti.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO AZOTO PROTOSSIDO**

Nome chimico: Azoto protossido

Struttura: La sua molecola ai raggi X mostra una struttura lineare ed asimmetrica. Le distanze dei legami atomici sono i seguenti N-N 1.28 A° ; N-O 1.184 A°; angolo di legame 180°.

# 

# Formula molecolare: N2O

# CAS: [10024-97-2]

Proprietà generali

|  |  |
| --- | --- |
| Caratteristiche organolettiche | Liquido azzurrognolo; gas incolore |
| Peso Molecolare | g/mole 44.01 |
| Temperatura di fusione | -91 ºC |
| Temperatura di ebollizione | -88,5 ºC |
| Temperatura critica | 36,4 °C |
| Densità del liquido (1,013 bar e T ebollizione) | 1,22 Kg/m3 |
| Pressione critica | 72,45 bar |
| Solubilità in acqua (101 KPa e 20°C) | 1 vol di gas/1,5 vol di acqua |
| Fattore di conversione m3 gas/kg (1,013 bar e 15°C): | 0,534 |

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllati con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

L’azoto protossido liquido è stoccato in appositi serbatoi di stoccaggio criogenici. Non sono stati presentati studi di stabilità in quanto sono sufficienti dati bibliografici. Questo approccio è accettabile per gas stabili.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

l prodotto finito è azoto protossido al 100% sotto forma di gas liquefatto in bombole o pacchi bombole di varia capacità, ad una pressione di circa 40 bar a 15 °C.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità, in accordo alla Farmacopea Europea. Le metodiche analitiche utilizzate sono quelle previste dalla Farmacopea Europea. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Il gas medicinale azoto protossido liquefatto è confezionato in bombole di diverse capacità, ad una pressione di circa 40 bar a 15°C. I sistemi di chiusura delle bombole sono costituiti da valvole di intercettazione (VI), che consentono la chiusura/ apertura della bombola. Le bombole e le valvole sono regolati da leggi e norme tecniche specifiche.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito non sono stati presentati in quanto sono sufficienti dati bibliografici per dimostrarne la stabilità. Questo approccio è accettabile per gas stabili. E’ stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

La qualità di Azoto Protossido SICO è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Azoto Protossido SICO dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Poiché la domanda è stata presentata in accordo all’art. 10c della Direttiva 2001/83/EC (procedura di consenso informato) non sono stati presentati nuovi dati in quanto non richiesti.

1. **ASPETTI CLINICI**

Poiché la domanda è stata presentata in accordo all’art. 10c della Direttiva 2001/83/EC (procedura di consenso informato) non sono stati presentati nuovi dati in quanto non richiesti.

Azoto Protossido SICO è utilizzato:

In anestesia, in combinazione con altri anestetici somministrati per via inalatoria o per via endovenosa.

In analgesia/sedazione in tutte le condizioni nelle quali sia richiesto sollievo del dolore/sedazione a insorgenza rapida e a rapida caduta di effetto (interventi chirurgici di breve durata, traumatologia, ustioni, odontoiatria, otorinolaringoiatria, parto).

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Azoto Protossido SICO.

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Azoto Protossido SICO è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).