

# Resumo das características do medicamento

## Noxap® 200

### Gasin Medica

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

NOXAP 200 ppm mol/mol gás medicinal comprimido

#### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Óxido nítrico (NO) 200 ppm mol/mol  
0,2 ml de óxido nítrico (NO) em 999,8 ml de azoto (N<sub>2</sub>)

Um cilindro de 2 litros cheio a 200 bar contém 400 litros (=0,400 m<sup>3</sup>) de gás sob pressão a 1 bar e 15°C

Um cilindro de 5 litros cheio a 200 bar contém 945 litros (=0,945 m<sup>3</sup>) de gás sob pressão a 1 bar e 15°C  
Um cilindro de 10 litros cheio a 200 bar contém 1890 litros (=1,890 m<sup>3</sup>) de gás sob pressão a 1 bar e 15°C  
Um cilindro de 20 litros cheio a 200 bar contém 3780 litros (=3,780 m<sup>3</sup>) de gás sob pressão a 1 bar e 15°C  
Um cilindro de 40 litros cheio a 200 bar contém 7560 litros (=7,560 m<sup>3</sup>) de gás sob pressão a 1 bar e 15°C  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gás medicinal comprimido.  
Gás inodoro e incolor.

#### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

##### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de recém-nascidos > 34 semanas de gestação com insuficiência respiratória hipóxica, associada a evidência clínica ou ecocardiográfica de hipertensão pulmonar, no sentido de melhorar a oxigenação e reduzir a necessidade de oxigenação com membrana extracorpórea.

Tratamento da hipertensão pulmonar peri-operatória e pós-operatória associada à cirurgia cardíaca em adultos, crianças e recém-nascidos, para reduzir seletivamente a tensão arterial pulmonar e melhorar a função do ventrículo direito e a oxigenação.

##### 4.2 Posologia e modo de administração

O óxido nítrico deve apenas ser prescrito por um médico qualificado na utilização de óxido nítrico e deve ser administrado por pessoal experiente e com qualificação para o uso de óxido nítrico.

Tratamento da hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos (HPPRN)

A prescrição do óxido nítrico deve ser supervisionada por um médico experiente em cuidados intensivos neonatais. A prescrição deve limitar-se às unidades neonatais que receberam formação adequada na utilização do sistema de administração de óxido nítrico. O Noxap apenas deve ser administrado segundo a prescrição do médico supervisor.

O NOXAP apenas deve ser utilizado após ter sido alcançado um nível ótimo de suporte respiratório. O NOXAP deve ser utilizado em bebés ventilados que previsivelmente necessitem de suporte ventilatório por > 24 horas.

Para obtenção da melhor resposta ao NOXAP na insuficiência respiratória hipóxica, é necessário assegurar um recrutamento alveolar ótimo através do ajuste da pressão e volume corrente, da utilização de surfactantes, de ventilação de alta frequência e de ventilação com pressão positiva no final da expiração, conforme as necessidades do doente.

Tratamento da hipertensão pulmonar associada a

cirurgia cardíaca

A prescrição do óxido nítrico deve ser supervisionada por um médico experiente em anestesia e cuidados intensivos cardiotorácicos, devendo limitar-se às unidades cardiotorácicas que receberam formação adequada na utilização de um sistema de administração de óxido nítrico. O Noxap apenas deve ser administrado segundo a prescrição de um anestesta ou médico de cuidados intensivos.

Posologia

Hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos (HPPRN)

Recém-nascidos com > 34 semanas de gestação: A dose máxima recomendada de NOXAP é 20 ppm e esta dose não deve ser excedida. Assim que possível após o início do tratamento e nas primeiras 4-24 horas de tratamento, a dose tem de ser gradualmente reduzida para valores iguais ou inferiores a 5 ppm, desde que os parâmetros clínicos de oxigenação e pressão arterial pulmonar se encontrem dentro dos limites pretendidos e assim titular a dose de acordo com as necessidades individuais do doente. O tratamento com NOXAP tem de ser mantido até que se observe melhoria na oxigenação no recém-nascido, de tal forma que a fração de oxigénio inalado seja reduzida para valores inferiores a 60% (FiO<sub>2</sub> <0,60).

O tratamento com NOXAP pode ser continuado até que a desaturação de oxigénio seja resolvida e o doente esteja em condições adequadas à retirada gradual do tratamento. A duração do tratamento com NOXAP varia mas deve limitar-se a um período tão curto quanto possível, sendo tipicamente ≤4 dias. Caso não haja resposta ao óxido nítrico inalado, consulte a secção 4.4.

Desmame

Devido ao risco de efeito de “rebound”, a administração de NOXAP não deve ser interrompida abruptamente. O tratamento com NOXAP apenas deve ser interrompido quando os parâmetros clínicos a alcançar tiverem estabilizado com níveis satisfatórios ou, em casos de insuficiência respiratória hipóxica, quando as necessidades de ventilação assistida (FiO<sub>2</sub> e PEEP) tiverem diminuído substancialmente ou após 96 horas de tratamento. Depois de tomada a decisão de interromper o tratamento com NOXAP, a concentração de óxido nítrico inalado tem de ser reduzida para 1 ppm, no decorrer de um período de 30 minutos a uma hora. Nos casos de insuficiência respiratória hipóxica, se a oxigenação se mantiver estável durante a administração de NOXAP a 1 ppm, a FiO<sub>2</sub> deverá ser aumentada em 10-20% e o tratamento com NOXAP poderá então ser interrompido. O doente deve ser colocado sob monitorização atenta para identificação de sinais de hipoxemia e se a oxigenação diminuir > 20%, o tratamento com NOXAP terá de ser reiniciado a 5 ppm e subsequentemente interrompido apenas após mais 12 a 24 horas de tratamento e após avaliar o nível de oxigenação. Se os critérios para interromper o tratamento com NOXAP não estiverem reunidos após 4 dias de tratamento, o recém-nascido deverá ser submetido a um estudo diagnóstico exaustivo para deteção de patologias concomitantes.

Hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca

O tratamento com NOXAP deve ser usado apenas após a otimização do suporte ventilatório conservador. Em ensaios clínicos, o óxido nítrico inalado tem sido administrado adicionalmente a outros regimes de tratamento standard no quadro peri-operatório, incluindo produtos medicinais inotrópicos e vasoativos. O tratamento com NOXAP deve ser acompanhado por uma monitorização próxima da hemodinâmica e oxigenação. A posologia deve ser adequada à condição clínica do doente (gravidade da hipertensão arterial pulmonar) e grupo etário (neonato, criança ou adulto). A dose inicial recomendada é de 20 ppm. A dose deve ser titulada para o mínimo eficaz e, apenas em casos excecionais, aumentada acima das 20 ppm até um máximo de 40 ppm.

Os efeitos da inalação do óxido nítrico são rápidos, com uma diminuição da tensão arterial pulmonar e uma

melhoria no nível de oxigenação observáveis no espaço de 5-20 minutos. Em caso de resposta insuficiente, a dose pode ser titulada após um período mínimo de 10 minutos. Deve considerar-se a interrupção do tratamento se, após 30 min. de tratamento inicial, não se verificarem efeitos benéficos sobre os parâmetros-alvo de hemodinâmica e de oxigenação.

O tratamento pode ser iniciado em qualquer altura durante o período peri-operatório, de modo a melhorar a hemodinâmica e a oxigenação pulmonar. Em ensaios clínicos, o tratamento foi frequentemente iniciado antes da separação do bypass cardiopulmonar. O tratamento com inalação de óxido nítrico foi administrado por períodos máximos de 7 dias, no quadro peri-operatório, embora sejam mais comuns os tratamentos de 24-48 horas.

Devido à possível formação, durante a inalação de NO, de níveis tóxicos de NO<sub>2</sub>, o nível de NO<sub>2</sub> na mistura de gás inalado tem de ser monitorizado continuamente.

A duração necessária do tratamento com NOXAP dependerá da patologia do doente e da resposta do mesmo à inalação de NO. Deve tentar-se o desmame do tratamento com NOXAP a intervalos até a hemodinâmica pulmonar atingir a estabilidade.

Desmame

As tentativas para efetuar o desmame do doente em relação ao tratamento com NOXAP devem ter início logo que a hemodinâmica atingir a estabilidade, reduzindo simultaneamente o suporte inotrópico e ventilatório. A retirada do tratamento com inalação de óxido nítrico deve ser faseada, reduzindo para 1 ppm ao longo de 30 min, enquanto se mantém uma observação atenta da hemodinâmica central e sistémica, antes de interromper o tratamento. O desmame do doente em relação ao tratamento deve ser tentado pelo menos a cada 12 horas se a hemodinâmica e oxigenação do doente atingirem a estabilidade com uma dose reduzida de NOXAP. Se o desmame da inalação de óxido nítrico for demasiado rápido, existe o risco de aumento recidivo da tensão arterial pulmonar com subsequente instabilidade circulatória.

Informação adicional em populações especiais

Não está disponível qualquer informação relevante sobre recomendações de ajuste posológico para populações especiais de doentes, como doentes com insuficiência renal/hepática ou doentes geriátricos. Por isso, recomenda-se cuidado ao considerar o tratamento com NOXAP nestas populações de doentes.

Modo de administração

Os diferentes meios de administração do NOXAP afetam o perfil de toxicidade do medicamento, sendo necessário cumprir as recomendações do modo de administração.

• Utilização com ventilação mecânica

O óxido nítrico é normalmente administrado aos doentes por inalação, através do sistema de ventilação mecânica após ter sido diluído com uma mistura de oxigénio/ar, utilizando um dispositivo de administração de óxido nítrico específico que foi aprovado para uso clínico de acordo com as normas da Comunidade Europeia (marca CE). A administração endotraqueal direta sem diluição está contraindicada devido ao risco de lesão local da membrana mucosa após contacto com concentrações elevadas de óxido nítrico.

O sistema de administração tem de fornecer uma concentração constante do NOXAP inalado, independentemente do tipo de equipamento de ventilação utilizado.

O NOXAP pode ser administrado através de uma ventilação de fluxo intermitente ou contínuo, por meio do ramo inspiratório do circuito ventilatório.

No caso de doentes em ventilação de fluxo intermitente, o uso de fluxos contínuos de NO pode gerar concentrações de NO<sub>2</sub> superiores, bem como a acumulação de uma pequena quantidade de NO

no ramo inspiratório do circuito durante a etapa de expiração do doente, uma vez que se trata de uma fonte de concentração de NO superior e de uma concentração inferior de  $\text{FiO}_2$ . Para evitar que suceda esta situação, o sistema de administração de óxido nítrico no sistema ventilatório de fluxo intermitente deverá evitar estes picos de concentração. É recomendada a administração sequencial sincronizada na fase inspiratória.

#### • Utilização com aparelhos de anestesia

A administração de NOXAP através de uma peça em Y colocada no ramo inspiratório de um aparelho de anestesia e próximo do doente é um modo de administração que requer cuidados especiais para remover todo o óxido nítrico e  $\text{NO}_2$  expirados. Esta situação deve-se ao facto de o aparelho de anestesia ser um circuito semi-fechado no qual ocorre uma acumulação acrescida de óxido nítrico e dióxido de azoto expirados. É necessária a colocação adequada de filtros para remover o óxido nítrico e o dióxido de azoto expirados, de modo a ajudar a evitar as flutuações extremas nos níveis de óxido nítrico e de  $\text{NO}_2$  inspirados.

#### • Monitorização da administração de Noxap

O óxido nítrico tem de ser corretamente misturado com outros gases no circuito ventilatório. É aconselhável assegurar o mínimo tempo de contacto possível entre o óxido nítrico e o oxigénio no circuito inspiratório, de modo a limitar o risco de formação de derivados tóxicos da oxidação no gás inalado. Recomenda-se por isso que o óxido nítrico seja administrado através do ramo inspiratório do circuito de ventilação ou acima da peça Y. Esta deve estar pelo menos a 15 cm da boca do doente, de modo a existir um espaço suficiente para uma mistura homogénea com o gás do ventilador. O NOXAP deve ser introduzido após o humidificador e tão próximo quanto possível do doente.

No sentido de evitar erros de dosagem, a concentração de NOXAP inalado tem de ser continuamente monitorizada e devidamente regulada no ramo inspiratório do circuito próximo do doente e junto à extremidade do tubo endotraqueal. As concentrações de dióxido de azoto ( $\text{NO}_2$ ) e de  $\text{FiO}_2$  têm igualmente de ser monitorizadas no mesmo local do circuito, usando um aparelho de monitorização totalmente calibrado e aprovado pela CE.

A concentração de dióxido de azoto na mistura de inalação deve ser o mais baixa possível e, se exceder as 0,5 ppm, e a causa para tal não for uma avaria do sistema de administração, as doses de NOXAP e/ou  $\text{FiO}_2$  têm de ser reduzidas.

Para segurança do doente, é ainda essencial que sejam instalados e configurados alarmes apropriados para o óxido nítrico ( $\pm 2$  ppm da dose prescrita),  $\text{NO}_2$  (máximo de 0,5 ppm) e  $\text{FiO}_2$  ( $\pm 0,05$ ).

Se for produzida uma alteração inesperada na concentração de NOXAP, o sistema de administração terá de ser inspecionado quanto à presença de defeitos e o analisador terá de ser recalibrado.

Além disso, a pressão do cilindro de gás de NOXAP tem de ser monitorizada, para que o cilindro de gás seja substituído sem interrupções ou alterações no tratamento. Deve haver igualmente uma reserva de cilindros de gás para permitir as substituições no momento adequado. A alimentação elétrica do equipamento de monitorização tem de ser independente da função do dispositivo de administração. Em caso de corte na corrente elétrica, é necessário dispor de uma bateria de emergência. O tratamento com NOXAP deve estar disponível para ventilação manual e mecânica, de modo a continuar o tratamento durante o possível transporte ou ressuscitação do doente. O médico deve ter acesso fácil à cabeça do doente para administrar um abastecimento de reserva necessário de óxido nítrico.

#### Limites de exposição do pessoal hospitalar

Na maioria dos países, o limite superior máximo de exposição média do pessoal hospitalar ao óxido nítrico é de 25 ppm durante 8 horas (30  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) e ao dióxido de azoto é de 2-3 ppm (4-6  $\text{mg}/\text{m}^3$ ). Extrapolando a média destes limites para unidades de cuidados intensivos onde a inalação de óxido nítrico pode ser administrada

por um período de 24 horas, recomenda-se que sejam mantidos níveis atmosféricos de  $\text{NO}_2$  no ambiente <1,5 ppm, sendo obrigatório monitorizar continuamente os níveis atmosféricos de  $\text{NO}_2$  no ambiente.

#### Monitorização da formação de dióxido de azoto

O dióxido de azoto ( $\text{NO}_2$ ) constitui-se rapidamente em misturas gasosas que contêm óxido nítrico e oxigénio e em quantidades que dependem das concentrações de NO e  $\text{O}_2$ . O  $\text{NO}_2$  é um gás tóxico que pode provocar uma reação inflamatória no trato respiratório, sendo por este motivo que a sua formação deve ser cuidadosamente monitorizada.

Imediatamente antes de iniciar o tratamento, é necessário aplicar os procedimentos adequados para a purga do sistema de  $\text{NO}_2$ . A concentração de  $\text{NO}_2$  deve ser mantida tão baixa quanto possível e sempre <0,5 ppm. Se o  $\text{NO}_2$  for > 0,5 ppm, o sistema de administração tem de ser inspecionado quanto à presença de defeitos, o analisador de  $\text{NO}_2$  tem de ser recalibrado e, se possível, a concentração de NOXAP e/ou de  $\text{FiO}_2$  tem de ser reduzida.

#### Monitorização da formação de metahemoglobina (MetaHb)

Após inalação, o óxido nítrico é rapidamente processado e gera primariamente metahemoglobina e nitrato que entram na circulação sistémica, na qual o nitrato é eliminado pelos rins e a metahemoglobina é reduzida pela metahemoglobina redutase. Os recém-nascidos têm níveis reduzidos da enzima MetaHb redutase, comparativamente com os adultos, pelo que exigem uma monitorização particularmente atenta das concentrações séricas de metahemoglobina no sangue. O nível de MetaHb tem de ser medido menos de 4 horas após o início da terapêutica com NOXAP, usando um analisador que distinga corretamente hemoglobina fetal da MetaHb. Se a MetaHb for >2,5%, a dose de NOXAP terá de ser reduzida. Se for >5%, o tratamento com NOXAP tem de ser suspenso e terá de ser avaliada a necessidade de administração de agentes redutores, tais como azul-de-metileno. Embora os aumentos clinicamente significativos dos níveis de MetaHb sejam pouco frequentes, e as medições iniciais indiquem níveis baixos, aconselha-se a repetição das medições de MetaHb a cada 12-24 horas.

#### 4.3 Contraindicações

- Recém-nascidos com dependência conhecida de shunt de sangue direito-esquerdo ou que apresentem shunt esquerdo-direito significativo.
- Doentes com deficiência congénita ou adquirida da metahemoglobina redutase (MetHb redutase) ou da glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Precaução para evitar exposição durante o tratamento com NOXAP inalado

- Siga os procedimentos operacionais padrão durante a preparação e uso do NOXAP.
- Instale sistemas de exaustão nos ventiladores para captar o ar expirado do doente.
- Recolha amostras de ar quando estiver a dar formação a pessoal na utilização do tratamento com iNO.
- Podem ser disponibilizados dispositivos portáteis de alarme pessoal que avisam o pessoal caso os níveis de NO ou  $\text{NO}_2$  ascendam acima dos limites de segurança ocupacionais.

##### Precaução para evitar o esvaziamento acidental do cilindro de gás e medidas adicionais

É muito rara a ocorrência de uma fuga espontânea de óxido nítrico do cilindro de gás devido aos controlos exaustivos nas áreas de enchimento. Podem ocorrer fugas acidentais se o cilindro sofrer uma queda significativa, de tal forma que a válvula seja danificada, ocorrendo a libertação do gás. Estas seriam circunstâncias excecionais, uma vez que os cilindros de gás e as válvulas devem cumprir a norma EN 962 Proteção e testes da válvula de cilindros.

Para evitar este problema:

- O pessoal hospitalar deve assegurar que o cilindro de gás se mantém sempre em posição vertical e

que está devidamente fixo, para prevenir a sua queda ou derrube.

- Os cilindros de gás têm de ser manuseados com cuidado, assegurando que não são abanados abruptamente ou largados no chão.
- Apenas desloque os cilindros de gás usando o tipo e tamanho adequado de veículos e equipamento para o efeito.
- Caso ocorra uma fuga acidental, as fugas de NO gasoso podem ser detectadas pela característica coloração laranja-acastanhada e um aroma adocicado e metálico. As medidas recomendadas são a evacuação da divisão e a abertura de janelas para o exterior.
- Nos armários de armazenamento, deve ser instalada uma ventoinha de exaustão para o exterior, mantendo uma pressão negativa dentro da área de armazenamento dos cilindros.
- Pode ser útil a instalação de um sistema de monitorização de NO e  $\text{N}_2$  para monitorização contínua das concentrações de NO e  $\text{N}_2$  em áreas fechadas de armazenamento de cilindros de gás de NO e em áreas de cuidados respiratórios para alertar o pessoal em caso de fuga acidental.
- (O azoto pode deslocar o ar ambiente e reduzir os níveis ambientais de oxigénio).

#### Formação prévia à administração do produto

Antes de administrarem o produto, as unidades e equipas profissionais especializadas devem receber formação adequada sobre os *Procedimentos operacionais padrão* de utilização dos sistemas de administração de óxido nítrico.

Os elementos-chave que têm de ser cobertos pela formação do pessoal hospitalar são:

- Conhecimento do método correto de estabelecimento da configuração e ligações entre o cilindro de gás NOXAP, o equipamento de administração e o equipamento de ventilação assistida do doente.
- Aspectos operacionais
  - Consulte a lista de verificação antes de usar (série de passos a efetuar imediatamente antes de começar o tratamento em cada doente, de forma a garantir que o sistema funciona corretamente e que o  $\text{NO}_2$  foi eliminado do sistema).
  - Configuração do aparelho para administração da concentração de óxido nítrico.
  - Configuração dos limites máximos e mínimo do alarme no equipamento de monitorização de NO,  $\text{NO}_2$  e  $\text{O}_2$ .
  - Utilização do sistema de administração manual de reserva.
  - Procedimentos corretos para substituição do cilindro de gás e purga do sistema.
  - Alarmes de avarias.
  - Calibração do equipamento de monitorização de NO,  $\text{NO}_2$  e  $\text{O}_2$ .
  - Procedimentos de verificação mensal do sistema.

#### Avaliação da resposta terapêutica

Em recém-nascidos com >34 semanas de gestação com insuficiência respiratória hipóxica, associada a evidências clínicas ou ecocardiográficas de hipertensão pulmonar, uma percentagem de doentes que recebem terapêutica com NO não responde ao tratamento. O intervalo percentual dos que não respondem ao tratamento oscila entre 30% e 45%, dependendo dos valores clínicos pré-estabelecidos para resposta favorável. Os indicadores convencionais de resposta incluem um aumento de 20% no índice de oxigenação e/ou uma redução de 20% na pressão arterial pulmonar. A nível pediátrico, foi descrita uma resposta inferior na oxigenação de recém-nascidos com síndrome de aspiração de mecónio. Além disso, a eficácia do uso de NO inalado em doentes com hérnia diafragmática congénita não foi demonstrada em ensaios clínicos.

Se a resposta clínica for considerada inadequada após 4-6 horas de administração de NOXAP, devem ser exploradas as seguintes possibilidades:

- Se o estado clínico do doente continuar a deteriorar-se ou se não se verificarem melhorias, deverá ser considerada a utilização de um sistema de salvamento, como o ECMO, se possível e se tal estiver indicado nos critérios básicos definidos e pré-estabelecidos. Níveis persistentemente elevados

do índice de oxigenação (>20) ou do gradiente de oxigénio alveolo-arterial (AaO<sub>2</sub>>600), após 4 horas de terapêutica com NO são indicadores da necessidade de iniciar urgentemente a terapêutica ECMO. Numa situação de não resposta à administração de NOXAP, o tratamento deve ser suspenso, mas não deve ser interrompido abruptamente, uma vez que pode provocar um aumento na pressão arterial pulmonar (PAP) e/ou deterioração na oxigenação sanguínea (PaO<sub>2</sub>). Ambas as situações podem ocorrer em recém-nascidos que não demonstrem uma resposta óbvia ao tratamento com NOXAP. A retirada gradual do óxido nítrico inalado deve ser cuidadosamente efetuada (ver 4.2 Posologia e modo de administração: Desmame).

- No caso de doentes que venham a ser transferidos para outro hospital, deve ser garantido o fornecimento de óxido nítrico durante o transporte, de forma a evitar qualquer deterioração no estado clínico em resultado de interrupção repentina do tratamento com NOXAP.

#### Monitorização da função ventricular

Em termos de comunicação interventricular ou interaricular, a inalação de NOXAP determina um aumento do fluxo sanguíneo no shunt esquerdo-direito devido ao efeito vasodilatador do óxido nítrico nos pulmões. O aumento no fluxo sanguíneo pulmonar em doentes com disfunção ventricular esquerda pode conduzir a insuficiência cardíaca e desenvolvimento de edema pulmonar. Nesta situação, é importante efetuar uma monitorização atenta do débito cardíaco, pressão auricular esquerda ou pressão em cunha capilar pulmonar. Recomenda-se assim que, antes de administrar óxido nítrico, se efetue cateterização da artéria pulmonar ou um exame ecocardiográfico da hemodinâmica central.

#### Monitorização da hemóstase

Os testes em animais demonstraram que o NO pode interagir com a hemóstase, provocando um aumento no tempo de hemorragia. Os dados em humanos adultos são contraditórios e, em ensaios clínicos controlados e aleatorizados em recém-nascidos, não foi observado um aumento significativo nas complicações hemorrágicas. Recomenda-se a monitorização do tempo de hemorragia no decurso da administração de NOXAP superior a 24 horas em doentes que apresentam anomalias numéricas ou funcionais das plaquetas, em doentes com deficit nos fatores de coagulação ou em doentes sob tratamento anticoagulante.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

**Oxigénio:** Na presença de oxigénio, o óxido nítrico oxida rapidamente formando derivados que são tóxicos para o epitélio bronquiolar e membrana alveolo-capilar. O dióxido de azoto é o composto principal que se constitui e, durante o tratamento com óxido nítrico, a concentração de NO<sub>2</sub> deve ser <0,5 ppm no intervalo de dose de <20 ppm de óxido nítrico. Se, em qualquer momento, a concentração de NO<sub>2</sub> exceder 1 ppm, a dose de óxido nítrico tem de ser reduzida imediatamente. Ver informação sobre a monitorização de NO<sub>2</sub> na secção 4.2.

**Doadores de NO:** Os componentes doadores de óxido nítrico, entre os quais o nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina, podem ter um efeito aditivo ao NOXAP<sup>®</sup>200 no que diz respeito ao risco de desenvolvimento de metahemoglobinemia.

Existe um risco mais elevado de desenvolver metahemoglobinemia se forem administrados, concomitantemente com o óxido nítrico, medicamentos que aumentam as concentrações de metahemoglobina (ex: nitratos de alquilo, sulfonamidas e prilocaína). Consequentemente, estes produtos que aumentam os níveis de metahemoglobina devem ser usados com precaução durante o tratamento com óxido nítrico inalado.

Foram descritos efeitos sinérgicos com a administração de vasoconstritores (almitrina, fenilefrina), prostaciclina e inibidores da fosfodiesterase, sem que se tenha verificado aumento de efeitos secundários.

O óxido nítrico inalado tem sido usado concomitantemente com tolazolina, dopamina, dobutamina, norepinefrina, esteróides e surfactantes sem que se observem interações medicamentosas.

Estudos experimentais sugerem que o óxido nítrico e o dióxido de azoto podem reagir quimicamente com o surfactante e as respectivas proteínas, sem consequências clínicas comprovadas.

Embora não tenham sido conduzidos estudos controlados, não foram verificadas quaisquer interações com alimentos, em ensaios clínicos que envolveram doentes em administração ambulatória prolongada.

#### 4.6 Fertilidade, Gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados sobre o efeito da utilização do NOXAP em mulheres grávidas. Existe um número insuficiente de estudos em animais relativamente à toxicidade reprodutiva. No entanto, é previsível a ocorrência de efeitos deletérios uma vez que a metahemoglobina é considerada prejudicial para o feto e o óxido nítrico tem um potencial genotóxico demonstrado (ver secção 5.3), ao induzir alterações estruturais no ADN. Desconhece-se o risco potencial em humanos. O NOXAP não deve ser usado durante a gravidez, excepto quando a condição clínica da mulher exigir o tratamento com NOXAP.

##### Amamentação

Desconhece-se se o NOXAP ou respectivos metabolitos são excretados no leite materno. Não é possível excluir um risco para os neonatos/crianças. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com NOXAP.

##### Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Crianças e doentes hospitalizados: não aplicável.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas conhecidas foram classificadas de acordo com os vários sistemas de classificação de órgãos.

Não está disponível uma classificação baseada na frequência, uma vez que não foram conduzidos estudos detalhados para o efeito. No entanto, em relação a determinadas reações adversas, a literatura médica publicada contém dados que permitem uma estimativa razoável da frequência, a qual é abaixo indicada de forma resumida.

Descrição de frequências: Muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raro (<1/10.000), desconhecido (os dados disponíveis não permitem estabelecer uma estimativa). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

##### Doenças do sangue e do sistema linfático

**Metahemoglobinemia:** O desenvolvimento de metahemoglobinemia é dose-dependente, sendo uma complicação frequente na inalação de NO em concentrações elevadas. Níveis aumentados de metahemoglobina produzem hipoxia tecidual.

A formação de metahemoglobina >5% com concentrações de óxido nítrico inalado <20 ppm é muito rara. Na população pediátrica, os recém-nascidos apresentam atividade da MetaHb reduzida, incorporando por isso um risco acrescido de desenvolver metahemoglobinemia.

**Hemóstase:** Embora estudos pré-clínicos tenham demonstrado inibição da agregação plaquetária pelo óxido nítrico, os estudos clínicos em humanos têm sido contraditórios. Em ensaios clínicos controlados não foram encontradas diferenças significativas entre os controlos e os doentes tratados com inalação de óxido nítrico em termos de complicações hemorrágicas.

**Perturbações gerais e alterações no local de adminis-**

#### tração

**Ausência de resposta:** O intervalo de hipo-resposta ao tratamento oscila entre 30% e 45% dos casos.

**Formação de NO<sub>2</sub>:** A reação entre NO e O<sub>2</sub> para formar NO<sub>2</sub> é rápida com concentrações elevadas de NO, mas lenta com as concentrações terapêuticas recomendadas de óxido nítrico inalado. Em animais, os níveis elevados de NO<sub>2</sub> (>10 ppm) produzem edema pulmonar, hemorragia alveolar, alterações na atividade do surfactante pulmonar, hiperplasia das células alveolares, acumulação intrapulmonar de fibrina, neutrófilos e macrófagos e morte. Além disso, a inalação de NO<sub>2</sub> por períodos prolongados tem sido relacionada com degeneração de células pulmonares intersticiais e enfisema moderado.

A inalação de NO<sub>2</sub> 2 ppm em humanos aumenta a permeabilidade alveolar e a reatividade das vias aéreas. Na maioria dos ensaios clínicos não se observou elevação significativa dos níveis de NO<sub>2</sub> em doses terapêuticas baixas (< 20 ppm) de NO inalado e as evidências de toxicidade clínica por NO<sub>2</sub> indicam que é uma complicação muito rara (<1/10.000). A concentração de NO<sub>2</sub> deve ser mantida tão baixa quanto possível e sempre < 0,5 ppm.

**Efeito "rebound":** A interrupção repentina da terapêutica com óxido nítrico inalado resulta muito frequentemente (>1/10) em reações de rebound rápidas, tais como vasoconstrição e hipoxemia acrescidas que podem precipitar o colapso cardiopulmonar.

A interrupção do tratamento com óxido nítrico após inalação prolongada está associada a hipertensão pulmonar transitória, durante aproximadamente uma hora, em todos os doentes.

Foi observado clinicamente que, após 10-30 horas de tratamento com óxido nítrico inalado, uma retirada abrupta de NO determinará sintomas de rebound em aproximadamente 75% dos doentes, tendo como principais consequências alterações nas trocas gasosas e graus variáveis de redução da saturação de oxigénio. Num terço dos casos, ocorrerá instabilidade hemodinâmica, sendo a redução da PaO<sub>2</sub> superior com concentrações mais elevadas de óxido nítrico inalado. Reduzindo a dose para 1 ppm antes da cessação do tratamento, reduz-se o impacto de qualquer possível redução consequente da PaO<sub>2</sub>.

**Efeitos secundários tardios:** Com base em todos os estudos clínicos controlados efetuados, não existe evidência de reações adversas ao tratamento com óxido nítrico inalado que impliquem re-hospitalização, serviços médicos especiais, doença pulmonar ou sequelas neurológicas.

#### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer dos efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Entre estes incluem-se possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Pode também reportar efeitos secundários diretamente via o sistema nacional de reporte ao INFARMED através do contato abaixo indicado. Ao comunicar efeitos secundários estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança do medicamento.

INFARMED, I.P

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel:+351 21 7987140

Fax:+351 21 798 73 97

Sítio da Internet :

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice>

[seramhomepage](http://seramhomepage)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem com NOXAP manifesta-se em aumentos dos níveis de metahemoglobina e NO<sub>2</sub>.

#### "Sintomas e tratamento"

Níveis elevados de NO<sub>2</sub> podem causar lesão pulmonar aguda.

Níveis elevados de metahemoglobina reduzem a

capacidade de transporte de oxigénio na circulação. Nos estudos clínicos, níveis de NO<sub>2</sub> >3 ppm ou níveis de metahemoglobina >7% foram tratados por redução da dose ou interrupção da administração de óxido nítrico inalado.

A metahemoglobinemia não responde à redução ou interrupção da administração de NO, podendo ser tratada por via intravenosa com vitamina C, azul-de-metileno ou transfusão sanguínea, de acordo com a situação clínica.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

- **Grupo farmacoterapêutico:** 20.4. Material de penso, hemostáticos, gases medicinais e outros produtos. Gases medicinais. Código ATC: R07AX01

- **Mecanismo de ação**

O óxido nítrico é uma substância natural que é produzida por múltiplas células do corpo. Desempenha um papel no relaxamento da musculatura lisa vascular que se liga ao componente heme da guanilato ciclase citosólica, ativando esta enzima e aumentando consequentemente os níveis intracelulares de guanosina 3'5'-monofosfato cíclico (GMPc), determinando em última instância vasodilatação. A inalação de óxido nítrico produz vasodilatação pulmonar.

- **Propriedades farmacodinâmicas**

O valor terapêutico do óxido nítrico inalado reside na produção de vasodilatação pulmonar selectiva com efeitos cardiovasculares sistémicos mínimos. Esta selectividade na vasodilatação pulmonar do óxido nítrico resulta da sua inativação rápida através da reacção com os grupos heme. A semivida média *in vivo* do NO é de apenas alguns segundos.

O óxido nítrico aumenta a pressão parcial do oxigénio arterial (PaO<sub>2</sub>) dilatando os vasos pulmonares nas áreas do pulmão com melhor ventilação, redistribuindo o fluxo sanguíneo pulmonar das regiões pulmonares com baixos índices de ventilação/perfusão (V/Q) para regiões com índices normais. Os estudos demonstram que os efeitos farmacodinâmicos ocorrem no pulmão a concentrações tão baixas quanto 1 ppm no interior da via aérea.

- **Eficácia e segurança**

Os estudos clínicos confirmaram em diferentes condições patológicas a capacidade do óxido nítrico inalado de diminuir a resistência vascular pulmonar e aumentar a oxigenação.

A eficácia do óxido nítrico inalado foi investigada em recém-nascidos com insuficiência respiratória hipóxica de diferentes etiologias. No caso de recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente, a inalação de NO melhora a oxigenação e reduz o risco de vir a necessitar de oxigenação com membrana extracorpórea. Na meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados, em recém-nascidos sem hérnia diafragmática congénita com hipertensão pulmonar persistente (n=548), a inalação de NO diminui a necessidade de ECMO (risco relativo: 0,73; IC 95%: 0,60 a 0,90) e melhora a oxigenação (PaO<sub>2</sub> uma média de 53,3 mm Hg; IC 95%: 44,8 a 61,4; índice de oxigenação em média de -12,2; IC 95%: -14,1 a -9,9). A meta-análise (n=989), em recém-nascidos com insuficiência respiratória hipóxica, revelou que a inalação de NO melhora a PaO<sub>2</sub> com uma diferença de 46,4 torr comparada com os controlos (IC 95%: 34,2 e 58,5) e diminui significativamente o índice de oxigenação em 10,7 comparada com os controlos (IC 95%: -14,1 e -7,4). A taxa de mortalidade e a necessidade de oxigenação com membrana extracorpórea (ECMO) foi significativamente reduzida com o tratamento com NO inalado, com um risco relativo de 0,72 comparado com o controlo (IC 95%: 0,6 a 0,87).

São frequentes a hipertensão pulmonar e a resistência vascular pulmonar acrescida em doentes submetidos a cirurgia cardíaca, muito particularmente após o desmame do bypass cardiopulmonar. Esta situação deve-se à vasoconstrição pulmonar provavelmente causada por uma reacção inflamatória à cirurgia. A resistência

vascular pulmonar acrescida pode determinar insuficiência do ventrículo direito. Está bem estabelecido que o óxido nítrico inalado reduz a resistência vascular pulmonar e atenua a tensão arterial pulmonar acrescida, que pode originar um aumento da fração de ejeção do ventrículo direito. Estes efeitos conduzem a uma estabilização hemodinâmica e melhor oxigenação.

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do óxido nítrico foi estudada em adultos.

No procedimento de diluição antes da administração, o óxido nítrico reage quimicamente com o oxigénio para formar dióxido de azoto, uma substância tóxica para o organismo.

O óxido nítrico é absorvido sistemicamente após inalação. A maior parte atravessa o leito capilar pulmonar onde se combina com a hemoglobina, a qual apresenta saturações de oxigénio na ordem dos 60% - 100%. A este nível de saturação de oxigénio, o óxido nítrico combina-se predominantemente com oxi-hemoglobina para produzir metahemoglobina e nitrato. Com um nível baixo de saturação de oxigénio, o óxido nítrico pode combinar-se com desoxi-hemoglobina para formar um componente transitório nitrosil-hemoglobina que se converte em óxidos de azoto e metahemoglobina quando exposto a oxigénio. No sistema pulmonar, o óxido nítrico pode combinar-se com oxigénio e água para produzir dióxido de azoto e nitrato respectivamente, que interagem com a oxi-hemoglobina para produzir metahemoglobina e nitrato. Os produtos finais do óxido nítrico que atingem a circulação sistémica são primariamente metahemoglobina e nitrato.

A formação de metahemoglobina depende das concentrações e do tempo de exposição ao óxido nítrico. As concentrações de metahemoglobina aumentam durante as primeiras 8 horas de tratamento com óxido nítrico inalado. Níveis de metahemoglobina >7% foram observados em doentes que receberam doses elevadas de NO (80 ppm).

O nitrato foi identificado como o metabolito predominante do óxido nítrico excretado na urina, representando >70% da dose de óxido nítrico inalado. O rim elimina o nitrato plasmático a uma taxa semelhante à da filtração glomerular.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de *dose única* em roedores indicam que a dose letal é sensivelmente igual ou superior a valores de 300 ppm de óxido nítrico.

Estudos de *doses repetidas* demonstram que os roedores podem sobreviver após exposição a níveis sustentados de óxido nítrico até cerca de 250 ppm. A morte é secundária a anoxia decorrente de níveis elevados de metahemoglobina.

A partir de estudos conduzidos em cães, é possível deduzir que a concentração letal é variável, situando-se porém aproximadamente numa exposição a NO 640 ppm durante 4 horas. A exposição a NO 320 ppm não é letal.

Foram registados níveis de metahemoglobina superiores a 30% em animais que morreram por exposição a NO. A recuperação de metahemoglobinemia é rápida, tendo sido registada recuperação completa em menos de 24 horas. Com níveis de NO 80 ppm administrados durante 3 horas, não foram observados aumentos dos níveis de metahemoglobina em ovelhas.

Em tecido biológico, o óxido nítrico pode formar peroxinitrito (<sup>•</sup>OONO) que reage com superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), uma substância instável que pode danificar o tecido através de reacções redox adicionais.

Além disso, o óxido nítrico tem uma afinidade com proteínas metálicas e pode também reagir com grupos sulfidrilo (-SH) nas proteínas, levando à formação de compostos nitrosilo. Desconhece-se a importância clínica da reatividade química do óxido nítrico no tecido.

**Tempo de hemorragia:** Num estudo conduzido em coelhos e humanos saudáveis, foi demonstrado que o óxido nítrico inalado aumenta aproximadamente para o dobro o tempo de hemorragia.

Não foram realizados estudos sobre a toxicidade reprodutiva ou carcinogenicidade.

**Mutagenicidade e genotoxicidade:** Foram efetuados vários testes pré-clínicos que demonstram o potencial genotóxico positivo do óxido nítrico. Parte da sua toxicidade é mediada por peroxinitrito. Embora não tenham sido demonstrados danos do ADN em células humanas após exposição *in vivo*, estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* (bactérias e ratos) demonstraram alterações cromossómicas induzidas por NO. Este fenómeno relaciona-se possivelmente com a formação de nitrosaminas mutagénicas, alterações de ADN ou compromisso dos mecanismos de reparação do ADN. Desconhece-se a importância destes resultados para a utilização clínica em neonatos e o potencial de efeitos para as células germinativas.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Azoto.

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros produtos medicinais/equipamentos/dispositivos, excepto aqueles mencionados na secção 6.6. Os dispositivos/equipamentos de administração não deverão conter na sua composição (simultaneamente): borracha de butilo, poliamida e poliuretano.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Cumpra todos os regulamentos de manuseamento de recipientes sob pressão:

ConsERVE no cilindro de gás original.

Não transfira conteúdos do cilindro de gás original para outro cilindro. Armazene os cilindros verticalmente em divisões com boas condições de ventilação.

Proteja os cilindros de gás de choques, quedas, materiais oxidantes e inflamáveis, humidade e fontes de calor ou de ignição.

Não é permitida a instalação de um sistema de condutas de óxido nítrico com um sistema de distribuição com cilindro, rede fixa ou unidades terminais.

### Armazenamento na Farmácia Hospitalar

Os cilindros devem ser conservados num espaço exclusivamente designado para o armazenamento de gás medicinal que seja bem ventilado, limpo e com acesso restrito. Este espaço deve incluir instalações especiais e separadas para o armazenamento de cilindros de óxido nítrico.

### Armazenamento nos Serviços Clínicos

Os cilindros devem ser armazenados num espaço com equipamento apropriado por forma a assegurar que são mantidos numa posição vertical.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O NOXAP é armazenado em cilindros de gás sob alta pressão, fabricados em alumínio ou em alumínio com uma camada de elastómeros externa. As válvulas que fecham os cilindros são fabricadas em aço inoxidável. Os cilindros têm uma capacidade de: 2l 5 l, 10 l, 20 l e 40 l.

Os cilindros de gás são cheios com NOXAP em forma gasosa até uma pressão de 200 bar.

Dimensões dos cilindros (litros)	Pressão de enchimento (bar)	Quantidade em litros da mistura NO/N <sub>2</sub> a 200 ppm	Quantidade em m <sup>3</sup> da mistura NO/N <sub>2</sub> a 200 ppm
2	200	400	0,400
5	200	945	0,945
10	200	1890	1,890
20	200	3780	3,780
40	200	7560	7,560

O código de cor do cilindro é ogiva azul-turquesa, sendo o corpo do cilindro de cor branca.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Geral

Todo o pessoal que manuseie cilindros com NOXAP deve ter conhecimento adequado sobre as propriedades deste gás, as precauções a tomar, os passos a seguir em caso de emergência e os procedimentos operacionais corretos para a sua instalação.

### Transporte dos cilindros de gás

Os cilindros de gás devem ser transportados com o equipamento apropriado por forma a assegurar proteção contra o risco de abanões ou quedas. Sempre que doentes sob tratamento com NOXAP são transferidos entre hospitais ou entre departamentos, os cilindros devem ser separados e devidamente fixos para garantir que se mantêm em posição vertical e que não se corre o risco de quedas ou alterações inoportunas na administração do medicamento. Deve prestar-se especial atenção ao aparelho de regulação da pressão, de forma a evitar o risco de avarias acidentais.

### Preparação para a utilização

- As válvulas dos cilindros de gás devem ser abertas lentamente.
- As válvulas dos cilindros de gás ou de qualquer equipamento associado nunca devem ser lubrificadas e devem ser mantidas livres de óleos e gordura.
- Ao ligar equipamento aos cilindros, não aplique força excessiva.

### Utilização dos cilindros de gás

Para evitar qualquer tipo de incidente, é importante respeitar as seguintes instruções:

- Manuseie os cilindros com cuidado, assegurando que não são abanados abruptamente nem caem no chão.
- Apenas desloque os cilindros utilizando o tipo e tamanho adequado de veículos para o efeito.

- Os gases medicinais devem ser administrados apenas para efeitos medicinais.
- Antes de utilizar, assegure-se sempre de que o material se encontra em boas condições.
- Se a pressão for inferior a 10 bar, não utilize o cilindro.
- Não utilize o cilindro se a respetiva válvula não estiver protegida por uma tampa ou cobertura.
- A válvula não deve ser aberta de forma abrupta.
- Não tente reparar a válvula se estiver defeituosa.
- Deve utilizar uma ligação específica, bem como um regulador de pressão que permita obter uma pressão equivalente a, pelo menos, 1,5 vezes da pressão de funcionamento máximo do cilindro de gás.
- No sentido de assegurar que o NO<sub>2</sub> não é inalado, é necessário aplicar os procedimentos adequados para a purga do regulador de pressão com uma mistura de azoto/óxido nítrico, antes de cada utilização.
- O regulador de pressão não deve ser apertado com alicates ou pinças já que tal pode danificar o vedante.
- Durante a utilização, o cilindro deve estar firmemente fixo num suporte adequado para este tipo de cilindro de gás, no sentido de evitar uma queda accidental.
- Liberte o gás expelido no exterior. É aconselhável que sejam mantidas permanentemente boas condições de ventilação, adequadas à evacuação de gás em caso de um acidente ou fuga imprevista.
- Não é permitido fumar ou utilizar fontes de ignição na área onde os cilindros são armazenados ou em condutas de ar.
- Após utilizar, feche as válvulas do cilindro com força moderada e liberte a pressão residual no regulador.
- Certifique-se de que a válvula do cilindro se encontra fechada sempre que não estiver em utilização.

### Compatibilidade

Todo o equipamento, incluindo tubos, conexões e circuitos que são utilizados na administração de óxido nítrico deve ser fabricado com materiais que sejam compatíveis com o gás. Em termos de corrosão, o sistema de abastecimento pode ser dividido em duas áreas: 1) da válvula do cilindro de gás ao humidificador (gás seco) e 2) do humidificador à conduta de ar (gás húmido que pode conter NO<sub>2</sub>). A evidência demonstra que as misturas de NO seco podem ser usadas na maioria

dos materiais. Apesar disso, a presença de dióxido de azoto e humidade cria uma atmosfera agressiva. De entre todos os materiais metálicos, apenas o uso de aço inoxidável é recomendado. O polietileno (PE) e o polipropileno (PP) são dois polímeros, entre outros, que foram testados e podem ser usados nos sistemas de administração de óxido nítrico. O politrifluorocloroetileno, o co-polímero de hexafluoropropeno-vinilideno e politetrafluoroetileno têm sido utilizados com óxido nítrico puro e outros gases corrosivos, sendo considerados inertes.

### Instruções para a eliminação dos cilindros de gás

- Não deite fora cilindros de gás vazios. Estes devem ser enviados imediatamente para um armazém de cilindros vazios ou uma área de armazenamento apropriada para posterior recolha pelo fornecedor.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GASIN II Gases Industriais Unipessoal Lda  
Rua do Progresso, 53 – Perafita  
Apartado 3051  
4451-801 Leça da Palmeira

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5270954  
5270947

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado a nível nacional

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

A ser completado a nível nacional

# Resumo das características do medicamento

## Noxap® 800

### Gasin Medica

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

NOXAP 800 ppm mol/mol gás medicinal comprimido

#### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Óxido nítrico (NO) 800 ppm mol/mol  
0,2 ml de óxido nítrico (NO) em 999,8 ml de azoto (N<sub>2</sub>)

Um cilindro de 2 litros cheio a 200 bar contém 400 litros (=0,400 m<sup>3</sup>) de gás sob pressão a 1 bar e 15°C

Um cilindro de 5 litros cheio a 200 bar contém 945 litros (=0,945 m<sup>3</sup>) de gás sob pressão a 1 bar e 15°C

Um cilindro de 10 litros cheio a 200 bar contém 1890 litros (=1,890 m<sup>3</sup>) de gás sob pressão a 1 bar e 15°C

Um cilindro de 20 litros cheio a 200 bar contém 3780 litros (=3,780 m<sup>3</sup>) de gás sob pressão a 1 bar e 15°C

Um cilindro de 40 litros cheio a 200 bar contém 7560 litros (=7,560 m<sup>3</sup>) de gás sob pressão a 1 bar e 15°C

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gás medicinal comprimido.  
Gás inodoro e incolor.

#### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

##### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de recém-nascidos > 34 semanas de gestação com insuficiência respiratória hipóxica, associada a evidência clínica ou ecocardiográfica de hipertensão pulmonar, no sentido de melhorar a oxigenação e reduzir a necessidade de oxigenação com membrana extracorpórea.

Tratamento da hipertensão pulmonar peri-operatória e pós-operatória associada à cirurgia cardíaca em adultos, crianças e recém-nascidos, para reduzir seletivamente a tensão arterial pulmonar e melhorar a função do ventrículo direito e a oxigenação.

##### 4.2 Posologia e modo de administração

O óxido nítrico deve apenas ser prescrito por um médico qualificado na utilização de óxido nítrico e deve ser administrado por pessoal experiente e com qualificação para o uso de óxido nítrico.

Tratamento da hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos (HPPRN)

A prescrição do óxido nítrico deve ser supervisionada por um médico experiente em cuidados intensivos neonatais. A prescrição deve limitar-se às unidades neonatais que receberam formação adequada na utilização do sistema de administração de óxido nítrico. O Noxap apenas deve ser administrado segundo a prescrição do médico supervisor.

O NOXAP apenas deve ser utilizado após ter sido alcançado um nível ótimo de suporte respiratório. O NOXAP deve ser utilizado em bebés ventilados que previsivelmente necessitem de suporte ventilatório por > 24 horas.

Para obtenção da melhor resposta ao NOXAP na insuficiência respiratória hipóxica, é necessário assegurar um recrutamento alveolar ótimo através do ajuste da pressão e volume corrente, da utilização de surfactantes, de ventilação de alta frequência e de ventilação com pressão positiva no final da expiração, conforme as necessidades do doente.

#### Tratamento da hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca

A prescrição do óxido nítrico deve ser supervisionada por um médico experiente em anestesia e cuidados intensivos cardiotorácicos, devendo limitar-se às unidades cardiotorácicas que receberam formação adequada na utilização de um sistema de administração de óxido nítrico. O Noxap apenas deve ser administrado segundo a prescrição de um anestesista ou médico de cuidados intensivos.

#### Posologia

Hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos (HPPRN)

Recém-nascidos com > 34 semanas de gestação: A dose máxima recomendada de NOXAP é 20 ppm e esta dose não deve ser excedida. Assim que possível após o início do tratamento e nas primeiras 4-24 horas de tratamento, a dose tem de ser gradualmente reduzida para valores iguais ou inferiores a 5 ppm, desde que os parâmetros clínicos de oxigenação e pressão arterial pulmonar se encontrem dentro dos limites pretendidos e assim titular a dose de acordo com as necessidades individuais do doente. O tratamento com NOXAP tem de ser mantido até que se observe melhoria na oxigenação no recém-nascido, de tal forma que a fração de oxigénio inalado seja reduzida para valores inferiores a 60% (FiO<sub>2</sub> <0,60).

O tratamento com NOXAP pode ser continuado até que a desaturação de oxigénio seja resolvida e o doente esteja em condições adequadas à retirada gradual do tratamento. A duração do tratamento com NOXAP varia mas deve limitar-se a um período tão curto quanto possível, sendo tipicamente ≤4 dias. Caso não haja resposta ao óxido nítrico inalado, consulte a secção 4.4.

#### Desmame

Devido ao risco de efeito de “rebound”, a administração de NOXAP não deve ser interrompida abruptamente. O tratamento com NOXAP apenas deve ser interrompido quando os parâmetros clínicos alcançados tiverem estabilizado com níveis satisfatórios ou, em casos de insuficiência respiratória hipóxica, quando as necessidades de ventilação assistida (FiO<sub>2</sub> e PEEP) tiverem diminuído substancialmente ou após 96 horas de tratamento. Depois de tomada a decisão de interromper o tratamento com NOXAP, a concentração de óxido nítrico inalado tem de ser reduzida para 1 ppm, no decorrer de um período de 30 minutos a uma hora.

Nos casos de insuficiência respiratória hipóxica, se a oxigenação se mantiver estável durante a administração de NOXAP a 1 ppm, a FiO<sub>2</sub> deverá ser aumentada em 10-20% e o tratamento com NOXAP poderá então ser interrompido. O doente deve ser colocado sob monitorização atenta para identificação de sinais de hipoxemia e se a oxigenação diminuir > 20%, o tratamento com NOXAP terá de ser reiniciado a 5 ppm e subsequentemente interrompido apenas após mais 12 a 24 horas de tratamento e após avaliar o nível de oxigenação. Se os critérios para interromper o tratamento com NOXAP não estiverem reunidos após 4 dias de tratamento, o recém-nascido deverá ser submetido a um estudo diagnóstico exaustivo para deteção de patologias concomitantes.

#### Hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca

O tratamento com NOXAP deve ser usado apenas após a otimização do suporte ventilatório conservador. Em ensaios clínicos, o óxido nítrico inalado tem sido administrado adicionalmente a outros regimes de tratamento standard no quadro peri-operatório, incluindo produtos medicinais inotrópicos e vasoativos. O tratamento com NOXAP deve ser acompanhado por uma monitorização próxima da hemodinâmica e oxigenação. A posologia deve ser adequada à condição clínica do doente (gravidade da hipertensão arterial pulmonar) e grupo etário (neonato, criança ou adulto). A dose inicial recomendada é de 20 ppm. A dose deve ser titulada para o mínimo eficaz e, apenas em casos excecionais, aumentada acima das 20 ppm até um máximo de 40 ppm.

Os efeitos da inalação do óxido nítrico são rápidos, com uma diminuição da tensão arterial pulmonar e uma melhoria no nível de oxigenação observáveis no espaço de 5-20 minutos. Em caso de resposta insuficiente, a dose pode ser titulada após um período mínimo de 10 minutos. Deve considerar-se a interrupção do tratamento se, após 30 min. de tratamento inicial, não se verificarem efeitos benéficos sobre os parâmetros-alvo de hemodinâmica e de oxigenação.

O tratamento pode ser iniciado em qualquer altura durante o período peri-operatório, de modo a melhorar a hemodinâmica e a oxigenação pulmonar. Em ensaios clínicos, o tratamento foi frequentemente iniciado antes da separação do bypass cardiopulmonar. O tratamento com inalação de óxido nítrico foi administrado por períodos máximos de 7 dias, no quadro peri-operatório, embora sejam mais comuns os tratamentos de 24-48 horas.

Devido à possível formação, durante a inalação de NO, de níveis tóxicos de NO<sub>2</sub>, o nível de NO<sub>2</sub> na mistura de gás inalado tem de ser monitorizado continuamente.

A duração necessária do tratamento com NOXAP dependerá da patologia do doente e da resposta do mesmo à inalação de NO. Deve tentar-se o desmame do tratamento com NOXAP a intervalos até a hemodinâmica pulmonar atingir a estabilidade.

#### Desmame

As tentativas para efetuar o desmame do doente em relação ao tratamento com NOXAP devem ter início logo que a hemodinâmica atingir a estabilidade, reduzindo simultaneamente o suporte inotrópico e ventilatório. A retirada do tratamento com inalação de óxido nítrico deve ser faseada, reduzindo para 1 ppm ao longo de 30 min, enquanto se mantém uma observação atenta da hemodinâmica central e sistémica, antes de interromper o tratamento. O desmame do doente em relação ao tratamento deve ser tentado pelo menos a cada 12 horas se a hemodinâmica e oxigenação do doente atingirem a estabilidade com uma dose reduzida de NOXAP. Se o desmame da inalação de óxido nítrico for demasiado rápido, existe o risco de aumento recidivo da tensão arterial pulmonar com subsequente instabilidade circulatória.

#### Informação adicional em populações especiais

Não está disponível qualquer informação relevante sobre recomendações de ajuste posológico para populações especiais de doentes, como doentes com insuficiência renal/hepática ou doentes geriátricos. Por isso, recomenda-se cuidado ao considerar o tratamento com NOXAP nestas populações de doentes.

#### Modo de administração

Os diferentes meios de administração do NOXAP afetam o perfil de toxicidade do medicamento, sendo necessário cumprir as recomendações do modo de administração.

- Utilização com ventilação mecânica

O óxido nítrico é normalmente administrado aos doentes por inalação, através do sistema de ventilação mecânica após ter sido diluído com uma mistura de oxigénio/ar, utilizando um dispositivo de administração de óxido nítrico específico que foi aprovado para uso clínico de acordo com as normas da Comunidade Europeia (marca CE). A administração endotraqueal direta sem diluição está contraindicada devido ao risco de lesão local da membrana mucosa após contacto com concentrações elevadas de óxido nítrico.

O sistema de administração tem de fornecer uma concentração constante do NOXAP inalado, independentemente do tipo de equipamento de ventilação utilizado.

O NOXAP pode ser administrado através de uma ventilação de fluxo intermitente ou contínuo, por meio do ramo inspiratório do circuito ventilatório.

No caso de doentes em ventilação de fluxo intermitente, o uso de fluxos contínuos de NO pode

gerar concentrações de NO<sub>2</sub> superiores, bem como a acumulação de uma pequena quantidade de NO no ramo inspiratório do circuito durante a etapa de expiração do doente, uma vez que se trata de uma fonte de concentração de NO superior e de uma concentração inferior de FiO<sub>2</sub>. Para evitar que suceda esta situação, o sistema de administração de óxido nítrico no sistema ventilatório de fluxo intermitente deverá evitar estes picos de concentração. É recomendada a administração sequencial sincronizada na fase inspiratória.

#### • Utilização com aparelhos de anestesia

A administração de NOXAP através de uma peça em Y colocada no ramo inspiratório de um aparelho de anestesia e próximo do doente é um modo de administração que requer cuidados especiais para remover todo o óxido nítrico e NO<sub>2</sub> expirados. Esta situação deve-se ao facto de o aparelho de anestesia ser um circuito semi-fechado no qual ocorre uma acumulação acrescida de óxido nítrico e dióxido de azoto expirados. É necessária a colocação adequada de filtros para remover o óxido nítrico e o dióxido de azoto expirados, de modo a ajudar a evitar as flutuações extremas nos níveis de óxido nítrico e de NO<sub>2</sub> inspirados.

#### • Monitorização da administração de Noxap

O óxido nítrico tem de ser corretamente misturado com outros gases no circuito ventilatório. É aconselhável assegurar o mínimo tempo de contacto possível entre o óxido nítrico e o oxigénio no circuito inspiratório, de modo a limitar o risco de formação de derivados tóxicos da oxidação no gás inalado. Recomenda-se por isso que o óxido nítrico seja administrado através do ramo inspiratório do circuito de ventilação ou acima da peça Y. Esta deve estar pelo menos a 15 cm da boca do doente, de modo a existir um espaço suficiente para uma mistura homogénea com o gás do ventilador. O NOXAP deve ser introduzido após o humidificador e tão próximo quanto possível do doente.

No sentido de evitar erros de dosagem, a concentração de NOXAP inalado tem de ser continuamente monitorizada e devidamente regulada no ramo inspiratório do circuito próximo do doente e junto à extremidade do tubo endotraqueal. As concentrações de dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>) e de FiO<sub>2</sub> têm igualmente de ser monitorizadas no mesmo local do circuito, usando um aparelho de monitorização totalmente calibrado e aprovado pela CE. A concentração de dióxido de azoto na mistura de inalação deve ser o mais baixa possível e, se exceder as 0,5 ppm, e a causa para tal não for uma avaria do sistema de administração, as doses de NOXAP e/ou FiO<sub>2</sub> têm de ser reduzidas.

Para segurança do doente, é ainda essencial que sejam instalados e configurados alarmes apropriados para o óxido nítrico ( $\pm 2$  ppm da dose prescrita), NO<sub>2</sub> (máximo de 0,5 ppm) e FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ).

Se for produzida uma alteração inesperada na concentração de NOXAP, o sistema de administração terá de ser inspecionado quanto à presença de defeitos e o analisador terá de ser recalibrado.

Além disso, a pressão do cilindro de gás de NOXAP tem de ser monitorizada, para que o cilindro de gás seja substituído sem interrupções ou alterações no tratamento. Deve haver igualmente uma reserva de cilindros de gás para permitir as substituições no momento adequado. A alimentação elétrica do equipamento de monitorização tem de ser independente da função do dispositivo de administração. Em caso de corte na corrente elétrica, é necessário dispor de uma bateria de emergência.

O tratamento com NOXAP deve estar disponível para ventilação manual e mecânica, de modo a continuar o tratamento durante o possível transporte ou ressuscitação do doente. O médico deve ter acesso fácil à cabeça do doente para administrar um abastecimento de reserva necessário de óxido nítrico.

#### Limites de exposição do pessoal hospitalar

Na maioria dos países, o limite superior máximo de exposição média do pessoal hospitalar ao óxido nítrico é de 25 ppm durante 8 horas (30 mg/m<sup>3</sup>) e ao dióxido de azoto é de 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>). Extrapolando a média destes limites para unidades de cuidados intensivos onde a inalação de óxido nítrico pode ser administrada por um período de 24 horas, recomenda-se que sejam

mantidos níveis atmosféricos de NO<sub>2</sub> no ambiente <1,5 ppm, sendo obrigatório monitorizar continuamente os níveis atmosféricos de NO<sub>2</sub> no ambiente.

#### Monitorização da formação de dióxido de azoto

O dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>) constitui-se rapidamente em misturas gasosas que contêm óxido nítrico e oxigénio e em quantidades que dependem das concentrações de NO e O<sub>2</sub>. O NO<sub>2</sub> é um gás tóxico que pode provocar uma reação inflamatória no trato respiratório, sendo por este motivo que a sua formação deve ser cuidadosamente monitorizada.

Imediatamente antes de iniciar o tratamento, é necessário aplicar os procedimentos adequados para a purga do sistema de NO<sub>2</sub>. A concentração de NO<sub>2</sub> deve ser mantida tão baixa quanto possível e sempre <0,5 ppm. Se o NO<sub>2</sub> for > 0,5 ppm, o sistema de administração tem de ser inspecionado quanto à presença de defeitos, o analisador de NO<sub>2</sub> tem de ser recalibrado e, se possível, a concentração de NOXAP e/ou de FiO<sub>2</sub> tem de ser reduzida.

#### Monitorização da formação de metahemoglobina (MetaHb)

Após inalação, o óxido nítrico é rapidamente processado e gera primariamente metahemoglobina e nitrito que entram na circulação sistémica, na qual o nitrito é eliminado pelos rins e a metahemoglobina é reduzida pela metahemoglobina redutase. Os recém-nascidos têm níveis reduzidos da enzima MetaHb redutase, comparativamente com os adultos, pelo que exigem uma monitorização particularmente atenta das concentrações séricas de metahemoglobina no sangue. O nível de MetaHb tem de ser medido menos de 4 horas após o início da terapêutica com NOXAP, usando um analisador que distinga corretamente hemoglobina fetal da MetaHb. Se a MetaHb for >2,5%, a dose de NOXAP terá de ser reduzida. Se for >5%, o tratamento com NOXAP tem de ser suspenso e terá de ser avaliada a necessidade de administração de agentes redutores, tais como azul-de-metileno. Embora os aumentos clinicamente significativos dos níveis de MetaHb sejam pouco frequentes, e as medições iniciais indiquem níveis baixos, aconselha-se a repetição das medições de MetaHb a cada 12-24 horas.

#### 4.3 Contraindicações

- Recém-nascidos com dependência conhecida de shunt de sangue direito-esquerdo ou que apresentem shunt esquerdo-direito significativo.
- Doentes com deficiência congénita ou adquirida da metahemoglobina redutase (MetHb redutase) ou da glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Precaução para evitar exposição durante o tratamento com NOXAP inalado

- Siga os procedimentos operacionais padrão durante a preparação e uso do NOXAP.
- Instale sistemas de exaustão nos ventiladores para captar o ar expirado do doente.
- Recolha amostras de ar quando estiver a dar formação a pessoal na utilização do tratamento com iNO.
- Podem ser disponibilizados dispositivos portáteis de alarme pessoal que avisam o pessoal caso os níveis de NO ou NO<sub>2</sub> ascendam acima dos limites de segurança ocupacionais.

##### Precaução para evitar o esvaziamento acidental do cilindro de gás e medidas adicionais

É muito rara a ocorrência de uma fuga espontânea de óxido nítrico do cilindro de gás devido aos controlos exaustivos nas áreas de enchimento. Podem ocorrer fugas acidentais se o cilindro sofrer uma queda significativa, de tal forma que a válvula seja danificada, ocorrendo a libertação do gás. Estas seriam circunstâncias excecionais, uma vez que os cilindros de gás e as válvulas devem cumprir a norma EN 962 Proteção e testes da válvula de cilindros.

##### Para evitar este problema:

- O pessoal hospitalar deve assegurar que o cilindro de gás se mantém sempre em posição vertical e que está devidamente fixo, para prevenir a sua queda ou

derrube.

- Os cilindros de gás têm de ser manuseados com cuidado, assegurando que não são abanados abruptamente ou largados no chão.
- Apenas desloque os cilindros de gás usando o tipo e tamanho adequado de veículos e equipamento para o efeito.
- Caso ocorra uma fuga acidental, as fugas de NO gasoso podem ser detectadas pela característica coloração laranja-acastanhada e um aroma adocicado e metálico. As medidas recomendadas são a evacuação da divisão e a abertura de janelas para o exterior.
- Nos armários de armazenamento, deve ser instalada uma ventoinha de exaustão para o exterior, mantendo uma pressão negativa dentro da área de armazenamento dos cilindros.
- Pode ser útil a instalação de um sistema de monitorização de NO e N<sub>2</sub> para monitorização contínua das concentrações de NO e N<sub>2</sub>, em áreas fechadas de armazenamento de cilindros de gás de NO e em áreas de cuidados respiratórios para alertar o pessoal em caso de fuga acidental.
- (O azoto pode deslocar o ar ambiente e reduzir os níveis ambientais de oxigénio).

#### Formação prévia à administração do produto

Antes de administrarem o produto, as unidades e equipas profissionais especializadas devem receber formação adequada sobre os *Procedimentos operacionais padrão* de utilização dos sistemas de administração de óxido nítrico.

Os elementos-chave que têm de ser cobertos pela formação do pessoal hospitalar são:

- Conhecimento do método correto de estabelecimento da configuração e ligações entre o cilindro de gás NOXAP, o equipamento de administração e o equipamento de ventilação assistida do doente.

#### • Aspectos operacionais

- Consulte a lista de verificação antes de usar (série de passos a efetuar imediatamente antes de começar o tratamento em cada doente, de forma a garantir que o sistema funciona corretamente e que o NO<sub>2</sub> foi eliminado do sistema).
- Configuração do aparelho para administração da concentração de óxido nítrico.
- Configuração dos limites máximos e mínimo do alarme no equipamento de monitorização de NO, NO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>
- Utilização do sistema de administração manual de reserva.
- Procedimentos corretos para substituição do cilindro de gás e purga do sistema.
- Alarmes de avarias.
- Calibração do equipamento de monitorização de NO, NO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>
- Procedimentos de verificação mensal do sistema.

#### Avaliação da resposta terapêutica

Em recém-nascidos com >34 semanas de gestação com insuficiência respiratória hipóxica, associada a evidências clínicas ou ecocardiográficas de hipertensão pulmonar, uma percentagem de doentes que recebem terapêutica com NO não responde ao tratamento. O intervalo percentual dos que não respondem ao tratamento oscila entre 30% e 45%, dependendo dos valores clínicos pré-estabelecidos para resposta favorável. Os indicadores convencionais de resposta incluem um aumento de 20% no índice de oxigenação e/ou uma redução de 20% na pressão arterial pulmonar. A nível pediátrico, foi descrita uma resposta inferior na oxigenação de recém-nascidos com síndrome de aspiração de mecónio. Além disso, a eficácia do uso de NO inalado em doentes com hérnia diafragmática congénita não foi demonstrada em ensaios clínicos.

Se a resposta clínica for considerada inadequada após 4-6 horas de administração de NOXAP, devem ser exploradas as seguintes possibilidades:

- Se o estado clínico do doente continuar a deteriorar-se ou se não se verificarem melhorias, deverá ser considerada a utilização de um sistema de salvamento, como o ECMO, se possível e se tal estiver indicado nos critérios básicos definidos e pré-estabelecidos. Níveis persistentemente elevados

do índice de oxigenação (>20) ou do gradiente de oxigénio alvéolo-arterial (AaO<sub>2</sub>>600), após 4 horas de terapêutica com NO são indicadores da necessidade de iniciar urgentemente a terapêutica ECMO. Numa situação de não resposta à administração de NOXAP, o tratamento deve ser suspenso, mas não deve ser interrompido abruptamente, uma vez que pode provocar um aumento na pressão arterial pulmonar (PAP) e/ou deterioração na oxigenação sanguínea (PaO<sub>2</sub>). Ambas as situações podem ocorrer em recém-nascidos que não demonstram uma resposta óbvia ao tratamento com NOXAP. A retirada gradual do óxido nítrico inalado deve ser cuidadosamente efetuada (ver 4.2 Posologia e modo de administração: Desmame).

- No caso de doentes que venham a ser transferidos para outro hospital, deve ser garantido o fornecimento de óxido nítrico durante o transporte, de forma a evitar qualquer deterioração no estado clínico em resultado de interrupção repentina do tratamento com NOXAP.

#### Monitorização da função ventricular

Em termos de comunicação interventricular ou interauricular, a inalação de NOXAP determina um aumento do fluxo sanguíneo no shunt esquerdo-direito devido ao efeito vasodilatador do óxido nítrico nos pulmões.

O aumento no fluxo sanguíneo pulmonar em doentes com disfunção ventricular esquerda pode conduzir a insuficiência cardíaca e desenvolvimento de edema pulmonar. Nesta situação, é importante efetuar uma monitorização atenta do débito cardíaco, pressão auricular esquerda ou pressão em cunha capilar pulmonar. Recomenda-se assim que, antes de administrar óxido nítrico, se efetue cateterização da artéria pulmonar ou um exame ecocardiográfico da hemodinâmica central.

#### Monitorização da hemóstase

Os testes em animais demonstraram que o NO pode interagir com a hemóstase, provocando um aumento no tempo de hemorragia. Os dados em humanos adultos são contraditórios e, em ensaios clínicos controlados e aleatorizados em recém-nascidos, não foi observado um aumento significativo nas complicações hemorrágicas.

Recomenda-se a monitorização do tempo de hemorragia no decurso da administração de NOXAP superior a 24 horas em doentes que apresentam anomalias numéricas ou funcionais das plaquetas, em doentes com déficit nos fatores de coagulação ou em doentes sob tratamento anticoagulante.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

**Oxigénio:** Na presença de oxigénio, o óxido nítrico oxida rapidamente formando derivados que são tóxicos para o epitélio bronquiolar e membrana alvéolo-capilar. O dióxido de azoto é o composto principal que se constitui e, durante o tratamento com óxido nítrico, a concentração de NO<sub>2</sub> deve ser <0,5 ppm no intervalo de dose de <20 ppm de óxido nítrico. Se, em qualquer momento, a concentração de NO<sub>2</sub> exceder 1 ppm, a dose de óxido nítrico tem de ser reduzida imediatamente. Ver informação sobre a monitorização de NO<sub>2</sub> na secção 4.2.

**Doadores de NO:** Os componentes doadores de óxido nítrico, entre os quais o nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina, podem ter um efeito aditivo ao NOXAP®200 no que diz respeito ao risco de desenvolvimento de metahemoglobinemia.

Existe um risco mais elevado de desenvolver metahemoglobinemia se forem administrados, concomitantemente com o óxido nítrico, medicamentos que aumentam as concentrações de metahemoglobina (ex: nitratos de alquilo, sulfonamidas e prilocaina). Consequentemente, estes produtos que aumentam os níveis de metahemoglobina devem ser usados com precaução durante o tratamento com óxido nítrico inalado.

Foram descritos efeitos sinérgicos com a administração de vasoconstritores (almitrina, fenilefrina), prostaciclina e inibidores da fosfodiesterase, sem que se tenha verificado aumento de efeitos secundários.

O óxido nítrico inalado tem sido usado concomitantemente com tolazolina, dopamina, dobutamina, norepinefrina, esteróides e surfactantes sem que se observem interações medicamentosas.

Estudos experimentais sugerem que o óxido nítrico e o dióxido de azoto podem reagir quimicamente com o surfactante e as respectivas proteínas, sem consequências clínicas comprovadas.

Embora não tenham sido conduzidos estudos controlados, não foram verificadas quaisquer interações com alimentos, em ensaios clínicos que envolveram doentes em administração ambulatória prolongada.

#### 4.6 Fertilidade, Gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados sobre o efeito da utilização do NOXAP em mulheres grávidas. Existe um número insuficiente de estudos em animais relativamente à toxicidade reprodutiva. No entanto, é previsível a ocorrência de efeitos deletérios uma vez que a metahemoglobina é considerada prejudicial para o feto e o óxido nítrico tem um potencial genotóxico demonstrado (ver secção 5.3), ao induzir alterações estruturais no ADN. Desconhece-se o risco potencial em humanos.

O NOXAP não deve ser usado durante a gravidez, excepto quando a condição clínica da mulher exigir o tratamento com NOXAP.

##### Amamentação

Desconhece-se se o NOXAP ou respectivos metabolitos são excretados no leite materno.

Não é possível excluir um risco para os neonatos/crianças.

A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com NOXAP.

##### Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Crianças e doentes hospitalizados: não aplicável.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas conhecidas foram classificadas de acordo com os vários sistemas de classificação de órgãos.

Não está disponível uma classificação baseada na frequência, uma vez que não foram conduzidos estudos detalhados para o efeito. No entanto, em relação a determinadas reações adversas, a literatura médica publicada contém dados que permitem uma estimativa razoável da frequência, a qual é abaixo indicada de forma resumida.

Descrição de frequências: Muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raro (<1/10.000), desconhecido (os dados disponíveis não permitem estabelecer uma estimativa).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### Doenças do sangue e do sistema linfático

**Metahemoglobinemia:** O desenvolvimento de metahemoglobinemia é dose-dependente, sendo uma complicação frequente na inalação de NO em concentrações elevadas. Níveis aumentados de metahemoglobina produzem hipoxia tecidual.

A formação de metahemoglobina >5% com concentrações de óxido nítrico inalado <20 ppm é muito rara. Na população pediátrica, os recém-nascidos apresentam atividade da MetaHb reduzida, incorporando por isso um risco acrescido de desenvolver metahemoglobinemia.

**Hemóstase:** Embora estudos pré-clínicos tenham demonstrado inibição da agregação plaquetária pelo óxido nítrico, os estudos clínicos em humanos têm sido contraditórios. Em ensaios clínicos controlados não

foram encontradas diferenças significativas entre os controlos e os doentes tratados com inalação de óxido nítrico em termos de complicações hemorrágicas.

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

**Ausência de resposta:** O intervalo de hipo-resposta ao tratamento oscila entre 30% e 45% dos casos.

**Formação de NO<sub>2</sub>:** A reação entre NO e O<sub>2</sub> para formar NO<sub>2</sub> é rápida com concentrações elevadas de NO, mas lenta com as concentrações terapêuticas recomendadas de óxido nítrico inalado. Em animais, os níveis elevados de NO<sub>2</sub> (>10 ppm) produzem edema pulmonar, hemorragia alveolar, alterações na atividade do surfactante pulmonar, hiperplasia das células alveolares, acumulação intrapulmonar de fibrina, neutrófilos e macrófagos e morte. Além disso, a inalação de NO<sub>2</sub> por períodos prolongados tem sido relacionada com degeneração de células pulmonares intersticiais e enfisema moderado.

A inalação de NO<sub>2</sub> 2 ppm em humanos aumenta a permeabilidade alveolar e a reatividade das vias aéreas. Na maioria dos ensaios clínicos não se observou elevação significativa dos níveis de NO<sub>2</sub> em doses terapêuticas baixas (< 20 ppm) de NO inalado e as evidências de toxicidade clínica por NO<sub>2</sub> indicam que é uma complicação muito rara (<1/10.000). A concentração de NO<sub>2</sub> deve ser mantida tão baixa quanto possível e sempre < 0,5 ppm.

**Efeito "rebound":** A interrupção repentina da terapêutica com óxido nítrico inalado resulta muito frequentemente (>1/10) em reações de rebound rápidas, tais como vasoconstrição e hipoxemia acrescidas que podem precipitar o colapso cardiopulmonar.

A interrupção do tratamento com óxido nítrico após inalação prolongada está associada a hipertensão pulmonar transitória, durante aproximadamente uma hora, em todos os doentes.

Foi observado clinicamente que, após 10-30 horas de tratamento com óxido nítrico inalado, uma retirada abrupta de NO determinará sintomas de rebound em aproximadamente 75% dos doentes, tendo como principais consequências alterações nas trocas gasosas e graus variáveis de redução da saturação de oxigénio. Num terço dos casos, ocorrerá instabilidade hemodinâmica, sendo a redução da PaO<sub>2</sub> superior com concentrações mais elevadas de óxido nítrico inalado. Reduzindo a dose para 1 ppm antes da cessação do tratamento, reduz-se o impacto de qualquer possível redução consequente da PaO<sub>2</sub>.

**Efeitos secundários tardios:** Com base em todos os estudos clínicos controlados efetuados, não existe evidência de reações adversas ao tratamento com óxido nítrico inalado que impliquem re-hospitalização, serviços médicos especiais, doença pulmonar ou sequelas neurológicas.

#### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer dos efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Entre estes incluem-se possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Pode também reportar efeitos secundários diretamente via o sistema nacional de reporte ao INFARMED através do contato abaixo indicado. Ao comunicar efeitos secundários estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança do medicamento.

INFARMED, I.P  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 7987140  
Fax: +351 21 798 73 97  
Sítio da Internet: [http://extranet.infarmed.pt/pag\\_e\\_seram.frontoffice\\_seramhomepage](http://extranet.infarmed.pt/pag_e_seram.frontoffice_seramhomepage)  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)



#### 4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem com NOXAP manifesta-se em aumentos dos níveis de metahemoglobina e  $\text{NO}_2^-$ .

##### “Sintomas e tratamento”

Níveis elevados de  $\text{NO}_2^-$  podem causar lesão pulmonar aguda.

Níveis elevados de metahemoglobina reduzem a capacidade de transporte de oxigênio na circulação. Nos estudos clínicos, níveis de  $\text{NO}_2^- >3$  ppm ou níveis de metahemoglobina  $>7\%$  foram tratados por redução da dose ou interrupção da administração de óxido nítrico inalado.

A metahemoglobinemia não responde à redução ou interrupção da administração de NO, podendo ser tratada por via intravenosa com vitamina C, azul-de-metileno ou transfusão sanguínea, de acordo com a situação clínica.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

- Grupo farmacoterapêutico: 20.4. Material de penso, hemostáticos, gases medicinais e outros produtos. Gases medicinais.

Código ATC: R07AX01

- Mecanismo de ação

O óxido nítrico é uma substância natural que é produzida por múltiplas células do corpo.

Desempenha um papel no relaxamento da musculatura lisa vascular que se liga ao componente heme da guanilato ciclase citosólica, ativando esta enzima e aumentando consequentemente os níveis intracelulares de guanosina 3'5'-monofosfato cíclico (GMPc), determinando em última instância vasodilatação. A inalação de óxido nítrico produz vasodilatação pulmonar.

- Propriedades farmacodinâmicas

O valor terapêutico do óxido nítrico inalado reside na produção de vasodilatação pulmonar selectiva com efeitos cardiovasculares sistêmicos mínimos. Esta selectividade na vasodilatação pulmonar do óxido nítrico resulta da sua inativação rápida através da reação com os grupos heme. A semivida média *in vivo* do NO é de apenas alguns segundos.

O óxido nítrico aumenta a pressão parcial do oxigênio arterial ( $\text{PaO}_2$ ) dilatando os vasos pulmonares nas áreas do pulmão com melhor ventilação, redistribuindo o fluxo sanguíneo pulmonar das regiões pulmonares com baixos índices de ventilação/perfusão (V/Q) para regiões com índices normais. Os estudos demonstram que os efeitos farmacodinâmicos ocorrem no pulmão a concentrações tão baixas quanto 1 ppm no interior da via aérea.

- Eficácia e segurança

Os estudos clínicos confirmaram em diferentes condições patológicas a capacidade do óxido nítrico inalado de diminuir a resistência vascular pulmonar e aumentar a oxigenação.

A eficácia do óxido nítrico inalado foi investigada em recém-nascidos com insuficiência respiratória hipóxica de diferentes etiologias. No caso de recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente, a inalação de NO melhora a oxigenação e reduz o risco de vir a necessitar de oxigenação com membrana extracorpórea. Na meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados, em recém-nascidos sem hérnia diafrágica congénita com hipertensão pulmonar persistente (n=548), a inalação de NO diminui a necessidade de ECMO (risco relativo: 0,73; IC 95%: 0,60 a 0,90) e melhora a oxigenação ( $\text{PaO}_2$  uma média de 53,3 mm Hg; IC 95%: 44,8 a 61,4; índice de oxigenação em média de -12,2; IC 95%: -14,1 a -9,9). A meta-análise (n=989), em recém-nascidos com insuficiência respiratória hipóxica, revelou que a inalação de NO melhora a  $\text{PaO}_2$  com uma diferença de 46,4 torr comparada com os controlos (IC 95%, 34,2 e 58,5) e diminui significativamente o índice de oxigenação em 10,7 comparada com os controlos (IC 95%, -14,1 e -7,4). A taxa de mortalidade e a necessidade de oxigenação com

membrana extracorpórea (ECMO) foi significativamente reduzida com o tratamento com NO inalado, com um risco relativo de 0,72 comparado com o controlo (IC 95%: 0,6 a 0,87).

São frequentes a hipertensão pulmonar e a resistência vascular pulmonar acrescida em doentes submetidos a cirurgia cardíaca, muito particularmente após o desmame do bypass cardiopulmonar. Esta situação deve-se à vasoconstrição pulmonar provavelmente causada por uma reação inflamatória à cirurgia. A resistência vascular pulmonar acrescida pode determinar insuficiência do ventrículo direito. **Está bem estabelecido que o óxido nítrico inalado reduz a resistência vascular pulmonar e atenua a tensão arterial pulmonar acrescida, que pode originar um aumento da fração de ejeção do ventrículo direito.** Estes efeitos conduzem a uma estabilização hemodinâmica e melhor oxigenação.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do óxido nítrico foi estudada em adultos.

No procedimento de diluição antes da administração, o óxido nítrico reage quimicamente com o oxigênio para formar dióxido de azoto, uma substância tóxica para o organismo.

O óxido nítrico é absorvido sistemicamente após inalação. A maior parte atravessa o leito capilar pulmonar onde se combina com a hemoglobina, a qual apresenta saturações de oxigênio na ordem dos 60% - 100%. A este nível de saturação de oxigênio, o óxido nítrico combina-se predominantemente com oxihemoglobina para produzir metahemoglobina e nitrato. Com um nível baixo de saturação de oxigênio, o óxido nítrico pode combinar-se com desoxihemoglobina para formar um componente transitório nitrosilhemoglobina que se converte em óxidos de azoto e metahemoglobina quando exposto a oxigênio. No sistema pulmonar, o óxido nítrico pode combinar-se com oxigênio e água para produzir dióxido de azoto e nitrato respectivamente, que interagem com a oxihemoglobina para produzir metahemoglobina e nitrato. Os produtos finais do óxido nítrico que atingem a circulação sistémica são primariamente metahemoglobina e nitrato.

A formação de metahemoglobina depende das concentrações e do tempo de exposição ao óxido nítrico. As concentrações de metahemoglobina aumentam durante as primeiras 8 horas de tratamento com óxido nítrico inalado. Níveis de metahemoglobina  $>7\%$  foram observados em doentes que receberam doses elevadas de NO (80 ppm).

O nitrato foi identificado como o metabolito predominante do óxido nítrico excretado na urina, representando  $>70\%$  da dose de óxido nítrico inalado. O rim elimina o nitrato plasmático a uma taxa semelhante à da filtração glomerular.

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de *dose única* em roedores indicam que a dose letal é sensivelmente igual ou superior a valores de 300 ppm de óxido nítrico.

Estudos de *doses repetidas* demonstram que os roedores podem sobreviver após exposição a níveis sustentados de óxido nítrico até cerca de 250 ppm. A morte é secundária a anoxia decorrente de níveis elevados de metahemoglobina.

A partir de estudos conduzidos em cães, é possível deduzir que a concentração letal é variável, situando-se porém aproximadamente numa exposição a NO 640 ppm durante 4 horas. A exposição a NO 320 ppm não é letal.

Foram registados níveis de metahemoglobina superiores a 30% em animais que morreram por exposição a NO. A recuperação de metahemoglobinemia é rápida, tendo sido registada recuperação completa em menos de 24 horas. Com níveis de NO 80 ppm administrados durante 3 horas, não foram observados aumentos dos níveis de metahemoglobina em ovelhas.

Em tecido biológico, o óxido nítrico pode formar peroxinitrito ( $\text{ONONO}$ ) que reage com superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), uma substância instável que pode danificar o tecido através de reações redox adicionais.

Além disso, o óxido nítrico tem uma afinidade com pro-

teínas metálicas e pode também reagir com grupos sulfidrílo (-SH) nas proteínas, levando à formação de compostos nitrosilo. Desconhece-se a importância clínica da reatividade química do óxido nítrico no tecido.

**Tempo de hemorragia:** Num estudo conduzido em coelhos e humanos saudáveis, foi demonstrado que o óxido nítrico inalado aumenta aproximadamente para o dobro o tempo de hemorragia.

Não foram realizados estudos sobre a toxicidade reprodutiva ou carcinogenicidade.

**Mutagenicidade e genotoxicidade:** Foram efetuados vários testes pré-clínicos que demonstram o potencial genotóxico positivo do óxido nítrico. Parte da sua toxicidade é mediada por peroxinitrito. Embora não tenham sido demonstrados danos do ADN em células humanas após exposição *in vivo*, estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* (bactérias e ratos) demonstraram alterações cromossómicas induzidas por NO. Este fenómeno relaciona-se possivelmente com a formação de nitrosaminas mutagénicas, alterações de ADN ou compromisso dos mecanismos de reparação do ADN. Desconhece-se a importância destes resultados para a utilização clínica em neonatos e o potencial de efeitos para as células germinativas.

### 6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

#### 6.1. Lista dos excipientes

Azoto.

#### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros produtos medicinais/equipamentos/dispositivos, excepto aqueles mencionados na secção 6.6.

Os dispositivos/equipamentos de administração não deverão conter na sua composição (simultaneamente): borracha de butilo, poliamida e poliuretano.

#### 6.3 Prazo de validade

3 anos

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Cumpra todos os regulamentos de manuseamento de recipientes sob pressão:

Conserva no cilindro de gás original.

Não transfira conteúdos do cilindro de gás original para outro cilindro. Armazene os cilindros verticalmente em divisões com boas condições de ventilação.

Proteja os cilindros de gás de choques, quedas, materiais oxidantes e inflamáveis, humidade e fontes de calor ou de ignição.

Não é permitida a instalação de um sistema de condutas de óxido nítrico com um sistema de distribuição com cilindro, rede fixa ou unidades terminais.

#### Armazenamento na Farmácia Hospitalar

Os cilindros devem ser conservados num espaço exclusivamente designado para o armazenamento de gás medicinal que seja bem ventilado, limpo e com acesso restrito. Este espaço deve incluir instalações especiais e separadas para o armazenamento de cilindros de óxido nítrico.

#### Armazenamento nos Serviços Clínicos

Os cilindros devem ser armazenados num espaço com equipamento apropriado por forma a assegurar que são mantidos numa posição vertical.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O NOXAP é armazenado em cilindros de gás sob alta pressão, fabricados em alumínio ou em alumínio com uma camada de elastómeros externa. As válvulas que fecham os cilindros são fabricadas em aço inoxidável. Os cilindros têm uma capacidade de: 2l, 5 l, 10 l, 20 l e 40 l.

Os cilindros de gás são cheios com NOXAP em forma gasosa até uma pressão de 200 bar.

Dimensões dos cilindros (litros)	Pressão de enchimento (bar)	Quantidade em litros da mistura NO/N <sub>2</sub> a 800 ppm	Quantidade em m <sup>3</sup> da mistura NO/N <sub>2</sub> a 800 ppm
2	200	400	0,400
5	200	945	0,945
10	200	1890	1,890
20	200	3780	3,780
40	200	7560	7,560

O código de cor do cilindro é ogiva azul-turquesa, sendo o corpo do cilindro de cor branca.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Geral

Todo o pessoal que manuseie cilindros com NOXAP deve ter conhecimento adequado sobre as propriedades deste gás, as precauções a tomar, os passos a seguir em caso de emergência e os procedimentos operacionais corretos para a sua instalação.

### Transporte dos cilindros de gás

Os cilindros de gás devem ser transportados com o equipamento apropriado por forma a assegurar proteção contra o risco de abanões ou quedas. Sempre que doentes sob tratamento com NOXAP são transferidos entre hospitais ou entre departamentos, os cilindros devem ser separados e devidamente fixos para garantir que se mantêm em posição vertical e que não se corre o risco de quedas ou alterações inoportunas na administração do medicamento. Deve prestar-se especial atenção ao aparelho de regulação da pressão, de forma a evitar o risco de avarias acidentais.

### Preparação para a utilização

- As válvulas dos cilindros de gás devem ser abertas lentamente.
- As válvulas dos cilindros de gás ou de qualquer equipamento associado nunca devem ser lubrificadas e devem ser mantidas livres de óleos e gordura.

- Ao ligar equipamento aos cilindros, não aplique força excessiva.

### Utilização dos cilindros de gás

Para evitar qualquer tipo de incidente, é importante respeitar as seguintes instruções:

- Manuseie os cilindros com cuidado, assegurando que não são abanados abruptamente nem caem no chão.
- Apenas desloque os cilindros utilizando o tipo e tamanho adequado de veículos para o efeito.
- Os gases medicinais devem ser administrados apenas para efeitos medicinais.
- Antes de utilizar, assegure-se sempre de que o material se encontra em boas condições.
- Se a pressão for inferior a 10 bar, não utilize o cilindro.
- Não utilize o cilindro se a respetiva válvula não estiver protegida por uma tampa ou cobertura.
- A válvula não deve ser aberta de forma abrupta.
- Não tente reparar a válvula se estiver defeituosa.
- Deve utilizar uma ligação específica, bem como um regulador de pressão que permita obter uma pressão equivalente a, pelo menos, 1,5 vezes da pressão de funcionamento máximo do cilindro de gás.
- No sentido de assegurar que o NO<sub>2</sub> não é inalado, é necessário aplicar os procedimentos adequados para a purga do regulador de pressão com uma mistura de azoto/óxido nítrico, antes de cada utilização.
- O regulador de pressão não deve ser apertado com alicates ou pinças já que tal pode danificar o vedante.
- Durante a utilização, o cilindro deve estar firmemente fixo num suporte adequado para este tipo de cilindro de gás, no sentido de evitar uma queda acidental.
- Liberte o gás expelido no exterior. É aconselhável que sejam mantidas permanentemente boas condições de ventilação, adequadas à evacuação de gás em caso de um acidente ou fuga imprevista.
- Não é permitido fumar ou utilizar fontes de ignição na área onde os cilindros são armazenados ou em condutas de ar.
- Após utilizar, feche as válvulas do cilindro com força moderada e liberte a pressão residual no regulador.
- Certifique-se de que a válvula do cilindro se encontra fechada sempre que não estiver em utilização.

### Compatibilidade

Todo o equipamento, incluindo tubos, conexões e circuitos que são utilizados na administração de óxido nítrico deve ser fabricado com materiais que sejam compatíveis com o gás. Em termos de corrosão, o sistema de abastecimento pode ser dividido em duas áreas: 1) da válvula do cilindro de gás ao humidificador (gás seco) e

2) do humidificador à conduta de ar (gás húmido que pode conter NO<sub>2</sub>). A evidência demonstra que as misturas de NO seco podem ser usadas na maioria dos materiais. Apesar disso, a presença de dióxido de azoto e humidade cria uma atmosfera agressiva. De entre todos os materiais metálicos, apenas o uso de aço inoxidável é recomendado. O polietileno (PE) e o polipropileno (PP) são dois polímeros, entre outros, que foram testados e podem ser usados nos sistemas de administração de óxido nítrico. O politrifluorocloroetileno, o co-polímero de hexafluoropropeno-vinilideno e politetrafluoroetileno têm sido utilizados com óxido nítrico puro e outros gases corrosivos, sendo considerados inertes.

### Instruções para a eliminação dos cilindros de gás

- Não deite fora cilindros de gás vazios. Estes devem ser enviados imediatamente para um armazém de cilindros vazios ou uma área de armazenamento apropriada para posterior recolha pelo fornecedor.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GASIN II Gases Industriais Unipessoal Lda  
Rua do Progresso, 53 – Perafita  
Apartado 3051  
4451-801 Leça da Palmeira

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5270954  
5270947

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado a nível nacional

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

A ser completado a nível nacional