

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VasoKINOX 800 ppm mol/mol, gás medicinal comprimido.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Óxido nítrico.....800 ppm mol/mol.

Óxido nítrico (NO) 0,800 ml em
Azoto (N₂) 999,2 ml

Um cilindro de 2 litros cheio a 200 bar contém 0,4 m³ de gás a uma pressão de 1 bar a 15°C.

Um cilindro de 11 litros cheio a 200 bar contém 2,1 m³ de gás a uma pressão de 1 bar a 15°C.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gás medicinal comprimido. Gás incolor e inodoro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O VasoKINOX está indicado, em conjunto com ventilação de suporte e outras substâncias ativas apropriadas, para o tratamento de:

recém nascidos com mais de 34 semanas de gestação com falha respiratória hipoxémica associada a evidência clínica ou ecocardiográfica de hipertensão pulmonar, de forma a melhorar a oxigenação e reduzir a necessidade de oxigenação da membrana extracorporal.

hipertensão pulmonar perioperativa em adultos e recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre os 0 - 17 anos, associada a cirurgia cardíaca, de forma a diminuir seletivamente a pressão arterial pulmonar e melhorar a função ventricular direita e a oxigenação através do aumento do fluxo pulmonar.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

A dosagem é determinada pelo estado clínico do doente (gravidade da hipertensão pulmonar arterial) e pela idade do doente.

O princípio da dose efetiva mais baixa, deve permanecer como regra para limitar os efeitos tóxicos relacionados com a administração de óxido nítrico. O tratamento com VasoKINOX não deve ser parado abruptamente para evitar o risco de efeito rebound.

Hipertensão pulmonar persistente em recém nascidos (PPHN)

A prescrição de óxido nítrico deverá ser supervisionada por um médico experiente em cuidados intensivos em neonatologia.

A prescrição deve ser limitada àquelas unidades neonatais que receberam treino adequado para a utilização de sistemas de administração de óxido nítrico.

O VasoKINOX apenas deverá ser administrado de acordo com a prescrição do médico de neonatologia.

O óxido nítrico inalado apenas deverá ser utilizado após optimização do suporte respiratório, de acordo com as práticas clínicas mais precisas. Isto inclui a optimização do volume/pressão corrente e do recrutamento pulmonar (surfactante, ventilação oscilatória de alta frequência e pressão expiratória final positiva) de acordo com as necessidades do doente.

A dose máxima recomendada de óxido nítrico inalado é 20 ppm.

A dose inicial é 20 ppm. Começando tão cedo quanto possível e nas 4-24 horas de terapia, a dose deverá ser diminuída para 5 ppm desde que a oxigenação arterial seja adequada nesta dose mais baixa.

A terapia com óxido nítrico inalado deve ser mantida a 5 ppm até que ocorra melhoria na oxigenação do neonato de tal forma que a FiO₂ (fração de oxigénio inspirado) possa ser mantida abaixo de 60%.

A duração da terapia é variável, embora, tipicamente, seja inferior a 4 dias.

Deverão ser iniciadas as tentativas de desmame do NO inalado assim que se revele relevante. Os lactentes para os quais o desmame do NO inalado não possa ser atingido em 4 dias deverão ser submetidos a um diagnóstico rigoroso para outras doenças.

Hipertensão pulmonar associada à cirurgia cardíaca

A prescrição de óxido nítrico deve ser supervisionada por um médico experiente em anestesia cariorácica e cuidados intensivos. A prescrição deve ser limitada às unidades cardio-torácicas que receberam formação adequado para a utilização de sistemas de administração de óxido nítrico. O VasoKINOX apenas deve ser administrado de acordo com uma prescrição de um médico anestesista ou de cuidados intensivos.

O VasoKINOX apenas deve ser utilizado após o suporte conservador ter sido optimizado, em qualquer altura do perioperatório para reduzir a pressão pulmonar. O NO inalado é geralmente dado em adição com outros regimes standard de tratamento no período perioperatório, incluindo produtos medicinais inotrópicos e vasoactivos.

O VasoKINOX deve ser administrado sob monitorização apertada da hemodinâmica e oxigenação.

O intervalo de operação recomendado é de 2 a 20 ppm. O máximo recomendado é 20 ppm.

Em adultos, a dose pode ser aumentada até 40 ppm se a dose mais baixa não proporcionar efeitos clínicos suficientes. Neste caso o estado do doente deverá ser seguido mais regularmente e a exposição a esta dosagem mais alta deve ser o mais limitada possível.

Em recém-nascidos, bebés e crianças, jovens e adolescentes, com idades entre os 0 e os 17 anos, a dose inicial de óxido nítrico inalado é de 10 ppm de gás inalado. A dose pode ser aumentada até 20 ppm, se a dose mais baixa não tiver resultado num efeito clínico suficiente. Deve ser administrada a dose mínima eficaz, reduzindo-se gradualmente a dose até 5 ppm, desde que a pressão arterial pulmonar e a oxigenação arterial sistémica se mantenham em níveis adequados a esta dose mais baixa.

A duração do tratamento nesta situação é variável de acordo com a patologia, a população tratada e a remodelação da circulação pulmonar.

Os efeitos da inalação de óxido nítrico são rápidos; a diminuição da pressão arterial pulmonar e a melhoria da oxigenação são observadas no espaço de 5 a 20 minutos. Em caso de resposta insuficiente, a dose poderá ser ajustada após um mínimo de 10 minutos.

Deverá ser considerada a suspensão do tratamento se os efeitos fisiológicos benéficos do tratamento não forem evidentes após uma tentativa de terapia de 30 minutos.

O tratamento pode ser iniciado em qualquer ponto do perioperatório para reduzir a pressão pulmonar. Em estudos clínicos, o tratamento inicia-se frequentemente antes da separação do bypass cardiopulmonar. O NO inalado tem sido administrado por períodos de até sete dias no ambiente perioperatório, mas os tempos de tratamento comuns são 24 - 48 horas.

População pediátrica

A segurança e eficácia do VasoKINOX em crianças prematuras com menos de 34 semanas de gestação não foi ainda estabelecida; não pode ser feita nenhuma recomendação sobre a posologia.

Os dados clínicos que apoiam a dose sugerida na faixa etária entre os 12 e os 17 anos são limitados.

Desmame

A administração do VasoKINOX não deve ser parada repentinamente devido ao risco de efeito de rebound (ver secção 4.4: Advertências e precauções especiais de utilização).

Hipertensão pulmonar persistente em recém nascidos (PPHN)

Quando é tomada a decisão de descontinuar a terapia com óxido nítrico inalado, a dose deverá ser progressivamente reduzida de 1 ppm de cada 30 minutos a uma hora, com monitorização contínua da oxigenação. Se não houver nenhuma alteração na oxigenação durante a administração de NO inalado a 1 ppm, a FiO₂ deverá ser aumentada em 10%; só então a administração de NO inalado deverá ser descontinuada. Se a oxigenação baixar mais de 20%, a terapia com NO inalado deverá ser retomada a 5 ppm e uma nova tentativa de desmame deve ser considerada após 12 a 24 horas.

Hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca

As tentativas de desmame do NO inalado deverão ser iniciadas assim que a hemodinâmica tiver estabilizado em conjunção com o desmame a partir do suporte ventilatório e inotrópico.

O desmame do tratamento com óxido nítrico inalado deve ser realizado de modo gradual e sob estreita monitorização da pressão arterial pulmonar.

Pode ser proposta a seguinte técnica de desmame. A dose deve ser incrementalmente diminuída para 1 ppm, pelo menos, durante 30 minutos, com vigilância simultânea das pressões pulmonar sistémica e arterial e oxigenação, e depois desligada.

O desmame deverá ser tentado pelo menos a cada 12 horas quando o doente está estável numa dose baixa de VasoKINOX.

Um desmame demasiado rápido do tratamento com óxido nítrico inalado acarreta o risco de um aumento da pressão pulmonar arterial com subsequente instabilidade hemodinâmica (efeito de rebound).

Se, após o desmame, ocorrer um aumento da pressão pulmonar arterial, o óxido nítrico deverá ser, uma vez mais, administrado na dose mais baixa efetiva. Uma nova tentativa de desmame deverá ser considerada mais tarde.

Modo de administração

Via endotraqueobrônquica.

O óxido nítrico é administrado por ventilação após diluição numa mistura de ar/oxigénio. A administração direta intratraqueal deve ser evitada devido ao risco de lesões locais que ocorrem no contacto com a membrana da mucosa.

Antes de iniciar a terapêutica, durante a preparação da mesma, garantir que a instalação do dispositivo se encontra de acordo com a concentração do gás no cilindro.

O sistema usado para administrar o VasoKINOX deve permitir a inalação de uma concentração estável de óxido nítrico, independentemente do ventilador usado. Além do mais, o tempo de contacto entre o óxido nítrico e o oxigénio no circuito de inspiração

deve ser o mínimo possível para limitar a produção de sub-produtos no gás inalado por oxidação tóxica (ver secção 4.4: Advertências e precauções especiais de utilização). Com os ventiladores em modo de "fluxo contínuo" (oscilação convencional ou de alta frequência) que são recomendados em neonatologia, o VasoKINOX pode ser administrado em modo de fluxo contínuo no ramo inspiratório e, em qualquer caso, o mais perto possível do doente.

Com ventiladores em modo de fluxo descontínuo sequencial, o sistema de administração de óxido nítrico deve ser capaz de gerir a concentração de picos de gás. A administração sequencial sincronizada na fase inspiratória é recomendada para evitar picos de concentração de óxido nítrico e efeitos de bólus, induzidos por administração contínua do gás.

Em certas circunstâncias clínicas com interrupção da ventilação mecânica, a administração de VasoKINOX por ventilação por CPAP (Pressão Aérea Positiva Contínua) é possível. A quantidade de óxido nítrico inalado pretende atingir os mesmos efeitos do que os obtidos com a ventilação mecânica.

Em caso de transporte do doente tratado com óxido nítrico para outro centro de tratamento, é aconselhável que seja garantida a preservação de uma administração contínua do óxido nítrico inalado durante o transporte.

Formação em administração

O pessoal do hospital tem de ser devidamente formado antes de utilizar o VasoKINOX com respeito ao sistema de administração e monitorização do tratamento.

Monitorização do tratamento

O dióxido de azoto (NO₂) pode formar-se rapidamente em misturas gasosas contendo óxido nítrico e oxigénio (O₂), o que pode provocar uma reação inflamatória e lesões nas vias aéreas. As concentrações inaladas de óxido nítrico e de dióxido de azoto e a FiO₂ devem ser medidas continuamente no circuito inspiratório perto do doente, recorrendo a equipamento certificado adequado (dispositivo médico com a marcação CE).

A concentração de NO₂ no ar inalado deve permanecer o mais baixa possível.

Monitorização da formação de dióxido de azoto (NO₂)

Imediatamente antes da iniciação de cada um dos doentes, deverão ser aplicados procedimentos apropriados para purgar o sistema de NO₂. As concentrações de óxido nítrico e de dióxido de azoto devem ser mantidas o mais baixas possível e sempre < 0,5 ppm. Se a concentração de NO₂ > 0,5 ppm, o sistema de administração deverá considerar-se avariado, o analisador de NO₂ deverá ser recalibrado e a dose de VasoKINOX e/ou FiO₂ deverão ser reduzidos, se possível. Se houver uma alteração inesperada na concentração do VasoKINOX, o sistema de administração considerar-se avariado e o analisador de NO₂ deverá ser recalibrado.

Durante o tratamento:

Para a segurança do doente, devem ser definidos limites de alerta: óxido nítrico \pm 2 ppm da dosagem prescrita,

NO₂: 1 ppm.

FiO₂ \pm 0,05

Se, a qualquer momento, a concentração de NO₂ exceder 1 ppm, a dose de óxido nítrico deve ser imediatamente reduzida.

Para ventiladores volumétricos de fluxo descontínuo, a monitorização da espirometria pode detetar um aumento no fluxo de VasoKINOX se for observada uma diferença entre o volume inspirado e o volume expirado.

A pressão no cilindro de VasoKINOX deve ser exibida de forma a permitir a substituição rápida de um cilindro vazio para que não aconteçam interrupções repentinas do tratamento. Os cilindros de substituição devem ser mantidos disponíveis nas proximidades.

Monitorização da formação de metahemoglobina

Os recém-nascidos e os lactentes são conhecidos por terem uma atividade da metahemoglobina reductase diminuída, quando comparada com a dos adultos. O nível de metahemoglobina deve ser medido até uma hora após o início da terapêutica com VasoKINOX, utilizando um analisador que possa, com segurança, distinguir entre hemoglobina fetal e metahemoglobina. Se for > 2,5%, a dose de VasoKINOX deve ser diminuída e a administração de medicamentos redutores tais como o azul de metileno deverá ser considerada. Embora seja pouco habitual o nível de metahemoglobina aumentar significativamente se o primeiro nível for baixo, será prudente repetir as medições de metahemoglobina a cada um ou dois dias.

Em adultos sujeitos a cirurgia cardíaca, o nível de metahemoglobina deverá ser medido até uma hora do início da terapia com VasoKINOX. Se a fração de metahemoglobina aumentar a um nível que possa potencialmente comprometer o aporte adequado de oxigénio, a dose de VasoKINOX deverá ser diminuída e a administração de medicamentos redutores tais como o azul de metileno deverá ser considerada.

Limite de exposição para pessoal médico:

As agências de referência americanas (NIOSH) e europeias responsáveis pela segurança e higiene no trabalho recomendam os seguintes limites de exposição:

NO: 25 ppm para 8 horas (30 mg/m³)

NO₂: 2 ppm (4 mg/m³)

Para se ir ao encontro das recomendações anteriores, deve ser implementada uma análise do teor de óxido nítrico e de dióxido de azoto na atmosfera.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao óxido nítrico.

Os recém-nascidos dependentes de um shunt direita-esquerda ou com uma "anomalia" esquerda-direita do canal arterial.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Desmame

O tratamento com VasoKINOX não deve ser parado repentinamente para evitar o risco de aumento da pressão arterial pulmonar (PAP) e/ou indução de hipoxemia por efeito de rebound (redução em PaO₂).

A deterioração da oxigenação e elevação da PAP também poderá ocorrer em doentes que não respondem ao VasoKINOX.

O desmame de óxido nítrico inalado deve ser progressivo e efetuado com precaução (ver secção 4.2: dosagem e via de administração). Se os doentes tratados com óxido nítrico inalado tiverem que ser transferidos para outro centro de tratamento, a administração contínua de óxido nítrico inalado deve ser garantida durante a transferência.

Populações especiais de doentes

O óxido nítrico inalado deve ser usado com cuidado em doentes com função ventricular esquerda comprometida e com pressão capilar pulmonar basal (PCPB) elevada, uma vez que estes doentes podem apresentar um risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca (por exemplo: edema pulmonar).

O tratamento com óxido nítrico inalado pode agravar a insuficiência cardíaca numa situação com shunt esquerda-direita. Isto deve-se a uma vasodilatação pulmonar indesejada causada pela inalação de óxido nítrico, resultando num aumento adicional da já existente hiperperfusão pulmonar o que poderá levar a um avanço ou retrocesso do fracasso. É, portanto, recomendado que, antes da administração de óxido nítrico, seja feita uma cateterização da artéria pulmonar ou um exame ecocardiográfico da hemodinâmica central.

O óxido nítrico inalado deve ser utilizado com cuidado em doentes com defeitos cardíacos complexos, onde a alta pressão na artéria pulmonar é importante para manter a circulação.

Em ensaios clínicos, não foi demonstrada a eficácia com a utilização de óxido nítrico em doentes com hérnia diafragmática congénita.

Resposta inadequada após administração em casos de hipoxémia refractária
Em neonatos tratados para a hipoxémia refractária, se se considerar que a resposta clínica é inadequada após 4 a 6 horas após início do tratamento com NO inalado, deverão ser considerados tratamentos alternativos baseados nas circunstâncias locais.

Produção da metahemoglobina

Depois da inalação, os compostos terminais de óxido nítrico encontrados na circulação sistémica são principalmente metahemoglobina e nitrato. A concentração de metahemoglobina no sangue deve ser monitorizada em todos os doentes.

Embora não seja frequente um aumento significativo da metahemoglobina quando o seu nível inicial é baixo, isto deve ser testado antes do tratamento, bem como de forma regular durante a administração. Se o nível de metemoglobina exceder 2.5%, a dosagem de óxido nítrico deve ser reduzida. Se exceder 5%, a administração deve ser interrompida. A administração de um agente redutor, tal como o azul-de-metileno deve ser prevista.

Formação de NO₂:

O NO₂ forma-se rapidamente em misturas gasosas contendo óxido nítrico e O₂ e o óxido nítrico poderá, desta forma, causar inflamação e danos nas vias aéreas. A dose de óxido nítrico deve ser reduzida se a concentração de dióxido de azoto exceder os limites descritos na secção 4.2.

Controlo da hemostase

O controlo regular da hemostase e a medição do tempo de hemorragia são práticas recomendadas durante a administração de VasoKINOX por mais de 24 horas, em doentes com anomalias funcionais ou quantitativas das plaquetas, com um baixo fator de coagulação ou que estejam a receber tratamento anticoagulante. Os testes em animais demonstraram que o óxido nítrico inalado interfere com a hemostase e induz um aumento da duração da hemorragia. A informação disponível para humanos adultos é contraditória e não permite que sejam tiradas conclusões formais.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram levados a cabo estudos de interação.

Na presença de oxigénio, o óxido nítrico é rapidamente oxidado para formar derivados superiores de nitratos que são tóxicos para o epitélio brônquico e para a membrana alveolocapilar. O dióxido de azoto (NO₂) é o principal composto formado. A taxa de oxidação é proporcional à concentração inicial de óxido nítrico e oxigénio no ar inalado e à duração do contacto entre o NO e o O₂. A sua concentração permanece abaixo dos 0.5 ppm quando o óxido nítrico inalado é administrado em doses inferiores a 20 ppm e se as medidas para reduzir o tempo de contacto entre o oxigénio e o óxido nítrico forem corretamente aplicadas. Se a concentração de NO₂ exceder 1 ppm durante o tratamento, a dose de óxido nítrico e/ou a FiO₂ devem ser reduzidas. Ver secção 4.2 para recomendações relacionadas com o controlo de NO₂.

É possível que compostos doadores de óxido nítrico tal como o nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina potenciem o risco de desenvolvimento de metahemoglobinemia.

O óxido nítrico tem sido administrado de forma segura com dopamina, dobutamina, esteroides, surfactantes e ventilação de alta frequência.

Os resultados experimentais sugerem que o óxido nítrico e o dióxido de azoto podem reagir quimicamente com o agente tensioativo e/ou proteínas do agente tensioativo, sem quaisquer consequências clínicas determinadas.

O risco de produção de metahemoglobina encontra-se aumentado na administração concomitante de óxido nítrico com medicamentos geradores de metahemoglobina (ex: nitratos alquilados e sulfamidas, prilocaína).

Compostos prováveis de resultar num aumento dos níveis de metahemoglobina devem ser usados com cuidado durante o tratamento com óxido nítrico inalado.

Os dados disponíveis sugerem efeitos aditivos do óxido nítrico inalado e outros vasodilatadores atuando através dos sistemas GMPC ou AMPc (inibidores da fosfodiesterase, prostaciclina, PGI2...), nos efeitos vasodilatadores pulmonares e desempenho ventricular direito.

Desta forma, a administração de óxido nítrico inalado em combinação com estes fármacos deve ser feita com precaução.

Uma sinergia possível entre os efeitos de antiagregação plaquetária do óxido nítrico e a prostaciclina e seus análogos é sugerida mas não foi clinicamente demonstrada ou detetada.

4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação

Gravidez

Existem poucos ou nenhuns dados sobre o uso de óxido nítrico em mulheres grávidas.

Os estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O VasoKINOX não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o óxido nítrico ou os seus metabolitos são excretados para o leite materno.

A excreção de VasoKINOX no leite não foi estudada em animais.

Não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/crianças.

Terá de ser tomada a decisão de ou interromper a amamentação ou suspender a terapêutica com VasoKINOX tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A suspensão abrupta da administração de óxido nítrico poderá causar uma reação de rebound. Esta reação de rebound é a reação adversa mais frequente associada à utilização de VasoKINOX. O rebound pode ser observado tanto no início como no final do tratamento.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas publicadas encontram-se listadas de acordo com a convenção de frequência MedDRA (muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10000$), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir da informação disponível)).

Classe dos sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia	-	Metahemoglobinemia	-	-	-
Doenças do sistema nervoso	-	-	-	-	-	Cefaleias Tonturas
Cardiopatias	-	-	-	-	-	Bradycardia (após suspensão abrupta da terapia)
Vasculopatias	-	Hipotensão a,b,d	-	-	-	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	-	Atelectasia	-	-	-	Hipóxia Dispneia Desconforto torácico Garganta seca

a: Identificados em ensaios clínicos

b: identificados a partir da experiência pós-comercialização

c: identificados a partir da experiência pós-comercialização, experimentado por pessoal de saúde após exposição acidental

d: dados do PMSS (post-marketing safety surveillance), efeitos associados à retirada aguda do medicamento, e/ou falha no sistema de administração. Foram descritas reações de rebound rápidas tais como a vasoconstrição pulmonar intensificada e hipóxia após retirada repentina da terapêutica com óxido nítrico inalado, precipitando o colapso cardiovascular.

Descrição das reações adversas selecionadas

A terapia com óxido nítrico inalado pode causar um aumento na metahemoglobina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Do Brasil, 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Uma dose excessiva de VasoKINOX provoca um aumento nos níveis da metahemoglobina e do NO₂. Uma concentração elevada de NO₂ pode provocar lesões pulmonares agudas, tendo sido relatados casos de edema pulmonar após a administração de altas concentrações de óxido nítrico inalado.

Ações a tomar em caso de dose excessiva acidental no doente:

- tratamento sintomático de perturbações respiratórias,
- no caso de metahemoglobinemia persistente, apesar da redução ou interrupção do tratamento, devem ser consideradas, dependendo do estado clínico do doente, as seguintes hipóteses: uma injeção intravenosa de vitamina C ou azul-de-metileno ou transfusão de sangue.

Ações a tomar em caso de inalação massiva devido a fugas acidentais:

- observação médica durante pelo menos 24 horas.
- no caso de perturbações respiratórias, deve ser administrado tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 20.4 Gases medicinais
Código ATC: R07AX01.

Mecanismo de acção

O óxido nítrico é produzido endogenamente por numerosas células dentro do organismo, incluindo aquelas no endotélio vascular.

Induz o relaxamento dos músculos lisos vasculares, resultando em vasodilatação por combinação com o ferro hemínico da guanilato-ciclase citoplasmática. Esta combinação ativa a guanilato-ciclase e aumenta as concentrações intracelulares de guanosina 3',5'-monofosfato cíclica (GMPc). Um aumento na GMPc intraplaquetária pode ser responsável pela inibição da agregação plaquetária.

Efeitos farmacodinâmicos

O óxido nítrico inalado exerce uma ação seletiva na circulação arterial pulmonar devido à sua semivida muito curta. A hemoglobina em circulação nas proximidades do ponto de difusão através da membrana alveolocapilar é responsável pela sua desativação.

O VasoKINOX induz uma redução na resistência vascular pulmonar e é eficaz apenas na presença de vasoconstrição existente na área ventilada do pulmão. Melhora a oxigenação arterial através da redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar das áreas não ventiladas do pulmão com uma baixa relação ventilação/perfusão (V/Q) para as áreas ventiladas, reduzindo conseqüentemente o efeito shunt. O efeito do óxido nítrico é dependente do recrutamento alveolar.

Eficácia e segurança

A administração de NO inalado em crianças prematuras, de idade gestacional inferior a 34 semanas, com insuficiência respiratória hipóxica não demonstrou qualquer benefício. Isto pode dever-se a complicações ligadas à prematuridade.

O benefício da administração do NO inalado em recém nascidos com 34 ou mais semanas de gestação e com insuficiência respiratória hipóxica foi estabelecida pelos ensaios clínicos randomizados.

A eficácia do óxido nítrico inalado tem sido 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 a necessidade de oxigenação via membrana extracorporal.

Uma meta-análise baseada em 14 ensaios randomizados foi levada a cabo em recém nascidos dentro ou próximo do período normal de gestação com insuficiência respiratória hipóxica.

Existe um efeito significativo na redução da necessidade de oxigenação por membrana extracorporal (risco relativo 0,63, 95% intervalo de confiança (IC): 0,54 – 0,75) (n=810). Os parâmetros de oxigenação foram reportados a partir de seis estudos incluídos na meta-análise. Após 30 a 60 minutos de tratamento, o Índice de Oxigenação é significativamente baixo no grupo iNO (diferença da média ponderada – 9,59, 95% IC - 12,50, -6,68) (n=698). A PaO₂, 30 a 60 minutos após o tratamento, é significativamente maior no grupo iNO (diferença da média ponderada 45,5 mmHg, 95% IC 34,7, 56,3) (n=699). A oxigenação melhora em aproximadamente 50% das crianças que recebem iNO (n=698).

A hipertensão pulmonar e a resistência vascular pulmonar aumentada são frequentemente observadas em doentes sujeitos a cirurgia cardíaca, mais amiúde após o desmame do bypass cardiopulmonar. Isto deve-se à vasoconstrição pulmonar provavelmente causada por vários eventos incluindo uma resposta anti-inflamatória à cirurgia. A resistência vascular pulmonar aumentada pode levar a insuficiência ventricular direita. Está bem estabelecido que o óxido nítrico inalado reduz a resistência vascular pulmonar e atenua a pressão arterial pulmonar aumentada, o que pode levar a um aumento da fracção de ejeção ventricular direita. Estes efeitos podem levar a uma estabilização hemodinâmica e a uma oxigenação melhorada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O óxido nítrico inalado é difundido através da via sistémica. A maior parte atravessa a membrana alveolocapilar e combina-se com a hemoglobina que apresenta uma saturação de oxigénio entre 60% e 100%. Neste nível de saturação do oxigénio, o óxido nítrico combina-se, principalmente, com a oxi-hemoglobina, que se transforma em metemoglobina e nitratos. Quando a saturação de oxigénio é baixa, o óxido nítrico combina-se com a desoxi-hemoglobina para formar um composto intermédio, nitrosilo-hemoglobina, que então se decompõe em óxidos de nitrogénio e metemoglobina na presença de oxigénio. O óxido nítrico reage com o oxigénio e a água para formar dióxido de azoto e nitritos, que reagem com a oxi-hemoglobina para produzir metahemoglobina e nitratos. Assim, os principais metabolitos do óxido nítrico encontrados na circulação sistémica são metahemoglobina e nitratos.

Os nitratos são eliminados principalmente na urina enquanto que a metahemoglobina é metabolizada durante muitas horas em hemoglobina através de redutases endógenas. Os nitratos excretados na urina representam mais de 70% da dosagem de óxido nítrico inalado.

A distribuição da meta-hemoglobina foi investigada em função do tempo e da concentração de exposição ao óxido nítrico em neonatos com insuficiência respiratória. As concentrações de meta-hemoglobina aumentam durante as primeiras 8 horas de exposição ao óxido nítrico. Os níveis médios de meta-hemoglobina mantiveram-se abaixo de 1% tanto no grupo do placebo como nos grupos de NO de 5 ppm e 20 ppm, mas atingiram cerca de 5% no grupo de 80 ppm. Níveis de meta-hemoglobina > 7% foram atingidos apenas em doentes que receberam 80 ppm, representando 35% do grupo. O tempo médio para atingir o pico de meta-hemoglobina foi de 10 ± 9 horas (DP) (mediana, 8 horas) nesses 13 doentes, mas um dos doentes não excedeu 7% senão às 40 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As toxicidades principais em estudos não clínicos de segurança estão relacionadas com sinais funcionais de toxicidade pulmonar associada à meta-hemoglobinemia, a qual constitui um biomarcador para a toxicidade do NO.

Na ausência de estudos formais de analogia farmacocinética, não é possível estimar as margens de segurança por comparação interespecies.

Em ratos recém nascidos/juvenis tratados com 100 ppm de óxido-nítrico do dia 2 ao dia 29 de vida não foi demonstrada qualquer toxicidade relativamente ao desenvolvimento pós-natal, incluindo a capacidade reprodutora. Não foram desenvolvidos quaisquer estudos de toxicidade reprodutora. Uma bateria de testes de genotoxicidade demonstrou potencial mutagénico do óxido nítrico em alguns sistemas de teste in vitro provavelmente devido à geração de peroxinitritos e espécies reativas de oxigénio pela oxidação do NO. Não foram observados efeitos clastogénicos in vivo.

Não foram levados a cabo nenhuns estudos de carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Azoto.

6.2 Incompatibilidades

Todo o equipamento, incluindo conectores, tubos e circuitos, usados na administração de óxido nítrico deve ser feito de materiais compatíveis com o gás. Entre os materiais metálicos de construção, apenas o aço inoxidável pode ser recomendado. Os polímeros testados que podem ser usados nos sistemas de administração de óxido nítrico incluem polietileno (PE) e polipropileno (PP).

Na presença de oxigénio o NO rapidamente se transforma em NO₂, ver secção 4.5.

6.3 Prazo de validade

24 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

A construção de um circuito de fornecimento de óxido nítrico, compreendendo uma instalação com cilindros armazenados centralmente, canalização fixa e conectores na cabeceira do doente é proibida.

Este produto medicinal não requer nenhuma temperatura específica de armazenamento.

Armazenamento no serviço farmacêutico

Os cilindros devem ser armazenados num local limpo, bem ventilado, fechado, reservado para o armazenamento de gases medicinais. Uma área específica, dentro desta zona, será reservada para armazenar os cilindros de VasoKINOX. Estes devem estar protegidos para evitar quebras e quedas. Também devem ser mantidos afastados de materiais oxidantes e/ou combustíveis e da humidade.

Armazenamento no serviço de medicina

O cilindro deve ser instalado numa área equipada com material adequado para o manter na posição vertical. O cilindro deve ser protegido para evitar a quebra ou queda e deve ser mantido afastado de quaisquer fontes de calor ou ignição, materiais oxidantes e/ou combustíveis e humidade.

Transporte dos cilindros

Os cilindros devem ser transportados usando o equipamento adequado (carro de deslocação com correntes, barreiras ou aros) para os proteger de quebras ou quedas. Durante a transferência inter ou intra hospitalar de doentes a receber tratamento com óxido nítrico, os cilindros devem ser presos com firmeza para os manter na posição vertical e para evitar o risco de queda. Deve ser prestada especial atenção ao suporte do redutor/regulador de pressão para evitar o risco de quebra accidental.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os cilindros têm uma capacidade de 2L e 11L cheios a uma pressão de 200bar. Os cilindros de liga de alumínio têm um corpo branco e uma ogiva azul-marinho. Estão equipados com uma válvula de pressão residual de aço inoxidável com um conector de saída específico.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para evitar quaisquer incidentes, as seguintes instruções devem ser estritamente seguidas:

- verifique se o equipamento está em boas condições de funcionamento antes da utilização.
- prenda os cilindros com firmeza usando correntes ou ganchos para evitar quaisquer quedas accidentais
- nunca abra a válvula bruscamente: abra-a no sentido contrário dos ponteiros do relógio, lenta e completamente e, por fim, rode-a um quarto no sentido dos ponteiros do relógio.
- não manuseie um cilindro cuja válvula não esteja protegida por um capacete e um envelope de proteção
- use um conector específico ISO 5145 (2004): nº29 específico para NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- deve ser utilizado um regulador de pressão que admita uma pressão de, pelo menos, 1,5 vezes o valor máximo da pressão de trabalho do cilindro de gás (200 bar)
- a cada nova utilização, purgue o redutor de pressão/caudalímetro 3 vezes usando a mistura de óxido nítrico/azoto.
- não tente reparar uma válvula defeituosa
- não aperte o redutor de pressão/ caudalímetro usando um alicate, caso contrário o vedante pode ser esmagado e o dispositivo de administração danificado
- evacue os gases expelidos para o exterior (evitando áreas nas quais se possam acumular). Antes da utilização, deve assegurar-se de que o local tem o sistema de ventilação adequado para evacuação de gases no caso de um acidente ou fugas accidentais.
- uma vez que o óxido nítrico é incolor e inodoro, recomenda-se a utilização de um sistema de deteção em todos os locais nos quais vai ser usado ou armazenado.
- limites de exposição pessoal (ver secção 4.: Posologia e via de administração)

A instalação de tubagens para fornecimento de óxido nítrico, com uma estação de fornecimento de cilindros, canalização fixa e unidades terminais é proibida.

Instrução para a eliminação de cilindros:

Quando o cilindro estiver vazio, não o deite fora. Os cilindros vazios serão recolhidos pelo fornecedor.

APROVADO EM 29-06-2017 INFARMED

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL
75 Quai d'Orsay
75341 PARIS Cedex 07
FRANÇA

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

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

Data da primeira autorização :

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Este texto foi revisto pela última vez em