

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

VasoKINOX 450 ppm mole/mole, gás medicinal comprimido.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Óxido nítrico.....450 ppm mole/mole.

Óxido nítrico (NO) 0,450 ml em  
Azoto (N<sub>2</sub>) 999,55 ml

Um cilindro de 5 litros cheio a 200 bar contém 0,94 m<sup>3</sup> de gás a uma pressão de 1 bar a 15°C.  
Um cilindro de 20 litros cheio a 200 bar contém 3,8 m<sup>3</sup> 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, em conjunto com ventilação de suporte e outras substâncias ativas apropriadas, é indicado como parte do tratamento da hipertensão pulmonar peri-operatória (HTP) 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

A prescrição de óxido nítrico deve ser supervisionada por um médico experiente em anestesia cardiotorácica e cuidados intensivos. A prescrição deve ser limitada àquelas unidades cardiotorácicas que tenham recebido formação adequada na utilização de sistemas de libertação de óxido nítrico. O VasoKINOX apenas deve ser administrado de acordo com uma prescrição de um anestesista ou de um médico especializado em cuidados intensivos.

#### Posologia

O VasoKINOX apenas deverá ser utilizado após o suporte de manutenção ter sido otimizado, em qualquer altura do curso peri-operativo, para baixar a pressão pulmonar. O NO inalado é normalmente administrado em conjunto com outros regimes terapêuticos padrão, em ambiente peri-operatório, incluído produtos medicinais inotrópicos e vasoativos. O VasoKINOX deve ser administrado sob estreita monitorização da hemodinâmica e da oxigenação.

A dosagem é determinada pelo estado clínico do doente (gravidade da hipertensão arterial pulmonar) e pela idade do doente (recém-nascido, criança, adulto).

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.

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

Em adultos, a dose pode ser aumentada até 40 ppm se a dose mais baixa não tiver demonstrado efeitos clínicos suficientes. Neste caso, o estado do doente deve ser seguido mais

regularmente e a exposição a esta concentração mais elevada deve ser o mais limitada possível.

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 é observada 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 período peri-operatório 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 frequentes são 24 - 48 horas.

#### População pediátrica

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

#### Desmame

A administração de VasoKINOX não deve ser parada repentinamente devido ao risco de efeito de rebound (ver secção 4.4: Advertências e precauções especiais de utilização). Pode ser proposta a seguinte técnica de desmame: A dose deve ser incrementalmente diminuída para 1 ppm durante 30 minutos a uma hora, com vigilância simultânea da pressão arterial pulmonar. Este método permanecerá constante, independentemente da idade do doente. Se, após o desmame, ocorrer uma subida da pressão arterial pulmonar, o óxido nítrico será, mais uma vez, administrado a uma dosagem de 5 ppm. Será considerada posteriormente uma outra tentativa de desmame.

#### Modo de administração

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 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, 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.

#### Treino em administração

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

#### Monitorização do tratamento

O dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>) pode formar-se rapidamente em misturas gasosas contendo óxido nítrico e oxigénio (O<sub>2</sub>), o que pode provocar uma reação inflamatória e lesões nas vias aéreas. As concentrações de óxido nítrico e de dióxido de azoto inalados devem ser medidas continuamente no circuito inspiratório perto do doente, recorrendo a equipamento certificado adequado (dispositivo médico com a marcação CE).

A concentração de NO<sub>2</sub> no ar inalado deve permanecer o mais baixa possível.

#### Monitorização da formação de dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>)

Imediatamente antes da iniciação de cada um dos doentes, deverão ser aplicados procedimentos apropriados para purgar o sistema de NO<sub>2</sub>. A concentração de NO<sub>2</sub> deve ser mantida o mais baixa possível e sempre < 0,5 ppm. Se a concentração de NO<sub>2</sub> > 0,5 ppm, o sistema de administração deverá considerar-se avariado, o analisador de NO<sub>2</sub> deverá ser recalibrado e o VasoKINOX e/ou FiO<sub>2</sub> deverão ser reduzidos, se possível. Se houver uma alteração inesperada na concentração de VasoKINOX, o sistema de administração considerar-se avariado e o analisador de NO<sub>2</sub> deverá ser recalibrado

#### 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.

#### Durante o tratamento:

Para a segurança do doente, devem ser definidos limites de alerta: óxido nítrico ± 2 ppm da dosagem prescrita, NO<sub>2</sub>: 1 ppm. Se, a qualquer momento, a concentração de NO<sub>2</sub> 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.

#### 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

NO<sub>2</sub>: 2 ppm

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

Disfunção ventricular esquerda

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

#### 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 PaO<sub>2</sub>). 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 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 hiperperusão 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.

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 NO<sub>2</sub>

O NO<sub>2</sub> forma-se rapidamente em misturas gasosas contendo óxido nítrico e O<sub>2</sub> 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 0,5 ppm.

Controlo da hemostase

O controlo regular da hemostase e a medição da duração da hemorragia são práticas recomendados 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 deixa que sejam criadas 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 (NO<sub>2</sub>) 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 O<sub>2</sub>. A sua concentração permanece abaixo dos 0.5 ppm quando o óxido nítrico é administrado oralmente e inalado 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 NO<sub>2</sub> exceder 1 ppm, a dosagem de óxido nítrico e/ou FiO<sub>2</sub> deve ser reduzida. Ver secção 4.2 para recomendações relacionadas com o controlo de NO<sub>2</sub>.

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 tolazolina, 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).

Também foi observado um aumento dos níveis de metahemoglobina em leitões recém-nascidos após a administração concomitante de NO e paracetamol ou Vitamina K1.

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, PGI<sub>2</sub>...), 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

Uma classificação baseada na frequência de reações adversas é praticamente impossível devido à falta de estudos clínicos levados a cabo para as indicações pretendidas.

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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ), 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	Trombocitopeniaa	-	Metahemoglobinemiaa	-	-	-
Doenças do sistema nervoso	-	-	-	-	-	Cefaleiasc Tonturasc
Cardiopatias	-	-	-	-	-	Bradycardiab (após suspensão abrupta da terapia)
Vasculopatias	-	Hipotensãoa,b,d	-	-	-	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	-	Atelectasiaa	-	-	-	Hipóxiab,d Dipneiac Desconforto torácicoc Garganta seca

a: garganta seca (terapia) sistema linfático  $< 1/10000$ ), desconhecidas (n 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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Uma dose excessiva de VasoKINOX provoca um aumento nos níveis da metahemoglobina e NO<sub>2</sub>. Uma alta concentração de NO<sub>2</sub> 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.

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.

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 consequentemente o efeito shunt. O efeito do óxido nítrico é dependente do recrutamento alveolar.

#### 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 oxihemoglobina, que se transforma em metahemoglobina e nitratos. Quando a saturação de oxigénio é baixa, o óxido nítrico combina-se com a desoxihemoglobina para formar um composto intermédio, nitrosilo-hemoglobina, que então se decompõe em óxidos de nitrogénio e metahemoglobina 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 oxihemoglobina 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.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade para administração de dose única demonstraram que a inalação de 1500 ppm em muríferos, acima de um período de 16 minutos, e de 320 ppm em ratos, acima de 8 horas, provoca a morte em 50% dos animais.

Os estudos de toxicidade para administração de multidoses de óxido nítrico demonstraram anomalias pulmonares funcionais sugerindo um aumento na metahemoglobinemia que constitui um marcador biológico de toxicidade para o óxido nítrico. Além do mais, a inalação de 10 ppm de óxido nítrico 2 horas por dia, 5 dias por semana, num período de 5 a 30 semanas provoca lesões de enfisema em ratos.

Não ocorreram mortes em ratos após exposição a 10 ppm num período de 6½ meses ou de 2,4 ppm durante a vida toda.

A Dose Sem Efeitos Nocivos Observados (DoSENO) para a exposição de ratos durante 6 horas por dia por um período de 27 dias (a partir do 2º dia após o nascimento, até ao desmame), é de 100 ppm. Neste estudo, a exposição de ratos recém nascidos/jovens e adultos a 100 ppm de óxido nítrico não demonstrou 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 e ausência de efeito clastogénico no sistema in vivo.

As propriedades mutagénicas do gás parecem estar parcialmente relacionadas com peroxinitritos e com a desaminação oxidativa do ácido desoxirribonucleico induzida pelo efeito do óxido nítrico na célula alvo.

Foram observados efeitos em estudos não-clínicos apenas para exposições consideradas suficientemente excessivas relativamente à exposição humana máxima indicando pouca relevância para o uso clínico.

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).

### 6.3 Prazo de validade

36 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.

Os cilindros devem ser conservados a uma temperatura entre os -10 e os + 50°C.



#### 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 que é armazenado no quarto do doente, durante o tratamento, será devolvido aos Serviços Farmacêuticos assim que o tratamento acabar.

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 5l e 20l.

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 específica de tipo ISO 5145 (2004).

#### 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

- não manuseie um cilindro cuja válvula não esteja protegida por um capacete de proteção

Use um conector ISO 5145 (2004) específico: Específico nº29 NO/N2 (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR

- 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 4.2.: 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 proibida.

Instrução para a eliminação de cilindros:

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

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

N.º de registo: 5120308 – Cilindro de 5 litros  
N.º de registo: 5120316 – Cilindro de 20 litros

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

Data da primeira autorização: 14 de julho de 2008  
Data da última renovação: 05 de fevereiro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO