

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

INOMax 400 ppm mol/mol gás medicinal comprimido.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Óxido nítrico (NO) 400 ppm mol/mol.

Um cilindro de gás de 2 litros cheio a uma pressão absoluta de 155 bares contém 307 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15 °C.

Um cilindro de gás de 10 litros cheio a uma pressão absoluta de 155 bares contém 1535 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15 °C.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Gás medicinal comprimido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

INOMax, associado a ventilação assistida e a outras substâncias ativas, está indicado:

- para o tratamento de recém-nascidos  $\geq 34$  semanas de gestação, com insuficiência respiratória hipóxica associada a evidência clínica ou ecocardiográfica de hipertensão pulmonar, para melhorar a oxigenação e reduzir a necessidade de oxigenação extracorporeal através de membrana.
- como parte do tratamento da hipertensão pulmonar peri- e pós-operatória, em adultos e recém-nascidos, crianças de tenra idade, crianças mais velhas e adolescentes, com idades entre os 0 e os 17 anos, associada a cirurgia cardíaca, a fim de diminuir seletivamente a pressão arterial pulmonar e melhorar a função ventricular direita e a oxigenação.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido (HPPRN)

A prescrição do óxido nítrico deve ser supervisionada por um médico experiente em cuidados intensivos de neonatologia. A prescrição deve ser limitada às unidades de neonatologia que tenham recebido formação adequada na utilização de sistemas de libertação de óxido nítrico. INOMax apenas deve ser administrado conforme prescrito por um neonatologista.

INOMax deve ser utilizado em recém-nascidos ventilados que se pense necessitarem de suporte > 24 horas. INOMax apenas deve ser utilizado depois de o suporte respiratório ter sido otimizado. Isto inclui otimizar o volume/pressão da respiração e a necessidade dos pulmões (surfactante, ventilação de alta frequência, e pressão positiva expiratória final).

#### Hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca

A prescrição de óxido nítrico deve ser supervisionada por um médico experiente em anestesia cardiotorácica e cuidados intensivos. A prescrição deve ser limitada às unidades cardiotorácicas que tenham recebido formação adequada na utilização de um sistema de libertação de óxido nítrico. INOMax deve apenas ser administrado conforme prescrito por um anestesiológico ou um médico especializado em cuidados intensivos.

## Posologia

### Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido (HPPRN)

A dose máxima recomendada de INOmax é de 20 ppm; esta dose não deve ser excedida. Nos ensaios clínicos pivot, a dose inicial foi de 20 ppm. Começando o mais cedo possível e dentro de 4 - 24 horas de terapêutica, a dose deve ser diminuída gradualmente para 5 ppm, desde que a oxigenação arterial seja adequada nesta dose mais baixa. A terapêutica com óxido nítrico por inalação deve ser mantida em 5 ppm até se verificar uma melhoria na oxigenação do recém-nascido, de tal modo que a  $FiO_2$  (fração de oxigénio inspirado) seja  $< 0,60$ .

O tratamento pode ser mantido até 96 horas, ou até à resolução da dessaturação subjacente de oxigénio, e o recém-nascido estar pronto para o desmame da terapêutica com INOmax. A duração da terapêutica é variável, mas normalmente é inferior a quatro dias. Em caso de fracasso na resposta à inalação de óxido nítrico, ver secção 4.4.

### Desmame

As tentativas de desmame de INOmax devem ser realizadas depois de o apoio ventilatório ser substancialmente diminuído ou após 96 horas de terapêutica. Quando se toma a decisão de interromper a terapêutica com óxido nítrico inalado, a dose deve ser diminuída para 1 ppm durante 30 minutos a uma hora. Se não houver alteração na oxigenação durante a administração de INOmax a 1 ppm, a  $FiO_2$  deve ser aumentada em 10%, o INOmax deve ser interrompido, e o recém-nascido monitorizado regularmente para deteção de sinais de hipoxémia. Se a oxigenação cair  $> 20\%$ , a terapêutica com INOmax deve ser reiniciada na dose de 5 ppm e há que reconsiderar a interrupção da terapêutica com INOmax após 12 a 24 horas. Os bebés que não consigam desmamar INOmax ao fim de 4 dias devem ser submetidos a um diagnóstico rigoroso para outras doenças.

### Hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca

INOmax deve apenas ser utilizado após o suporte de manutenção ter sido otimizado. Em ensaios clínicos, INOmax tem sido administrado como complemento de outros regimes terapêuticos padrão, no período peri-operatório, incluindo com inotrópicos e vasoactivadores. INOmax deve ser administrado sob rigoroso controlo da hemodinâmica e oxigenação.

### *Recém-nascidos, crianças de tenra idade, crianças mais velhas e adolescentes, com idades entre os 0 e os 17 anos*

A dose inicial de óxido nítrico inalado é de 10 ppm (partes por milhão) de gás inalado. A dose pode ser aumentada até 20 ppm, se a dose mais baixa não tiver proporcionado um efeito clínico suficiente. Deve ser administrada a dose mínima eficaz, fazendo-se gradualmente o desmame até 5 ppm, desde que a pressão arterial pulmonar e a oxigenação arterial sistémica se mantenham em valores adequados com esta dose inferior.

Os dados clínicos que apoiam a dose sugerida no escalão etário entre os 12 e os 17 anos são limitados.

### *Adultos*

A dose inicial de óxido nítrico inalado é de 20 ppm (partes por milhão) de gás inalado. A dose pode ser aumentada até 40 ppm, se a dose mais baixa não tiver proporcionado um efeito clínico suficiente. Deve ser administrada a dose mínima eficaz, fazendo-se gradualmente o desmame até 5 ppm, desde que a pressão arterial pulmonar e a oxigenação arterial sistémica se mantenham em valores adequados com esta dose inferior.

Os efeitos da inalação de óxido nítrico são rápidos, devendo a diminuição da pressão arterial pulmonar e a melhoria da oxigenação ocorrer ao fim de 5 a 20 minutos. No caso de uma resposta insuficiente, a dose poderá ser titulada após um mínimo de 10 minutos.

Há que ter em conta a descontinuação do tratamento, caso não ocorram quaisquer efeitos fisiológicos benéficos 30 minutos após o ensaio da terapêutica.

O tratamento pode ser iniciado em qualquer altura do período peri-operatório, para baixar a pressão pulmonar. Em ensaios clínicos, o tratamento foi muitas vezes iniciado antes da separação do CPB. O NO inalado tem sido administrado por períodos até 7 dias, durante o período peri-operatório, mas a posologia comum é de 24-48 horas.

#### *Desmame*

As tentativas de desmame de INOmax devem ser iniciadas logo que a hemodinâmica tenha estabilizado em conjunto com o desmame do ventilador e do suporte inotrópico. O desmame da terapêutica com óxido nítrico inalado deve ser faseado. A dose administrada deve ser reduzida progressivamente até 1 ppm durante 30 minutos, com vigilância constante da pressão sistémica e central, e depois interrupção. O desmame deve ser tentado pelo menos a cada 12 horas, quando o doente se encontra estável com uma dose baixa de INOmax.

Um desmame demasiado rápido da terapêutica com óxido nítrico inalado implica o risco de um aumento da reativação da pressão arterial pulmonar, com instabilidade circulatória subsequente.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de INOmax em bebés prematuros, com menos de 34 semanas de gestação, não foi ainda estabelecida. Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.1, embora não possa ser feita qualquer recomendação ou estabelecida qualquer posologia.

#### Modo de administração

Para utilização endotraqueopulmonar.

O óxido nítrico é administrado ao doente através de ventilação mecânica, após diluição com uma mistura de oxigénio/ar, usando um sistema aprovado de administração de óxido nítrico (com marcação CE). Antes de iniciar a terapêutica, durante a configuração, certifique-se de que a regulação do dispositivo está em conformidade com a concentração do gás no cilindro.

O sistema de libertação deve fornecer uma concentração constante de INOmax inalado, independentemente do ventilador. Utilizando um ventilador neonatal de fluxo contínuo, esta pode ser obtida perfusionando um fluxo baixo de INOmax na extensão inspiratória do circuito do ventilador. Um fluxo intermitente de ventilação neonatal pode estar associado a picos de concentração do óxido nítrico. O sistema de administração de óxido nítrico para um fluxo intermitente de ventilação deve ser adequado, de modo a evitar picos na concentração do óxido nítrico.

A concentração de INOmax inalado deve ser determinada continuamente na extensão inspiratória do circuito próximo do doente. As concentrações de dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>) e FiO<sub>2</sub> devem ser determinadas também no mesmo local, utilizando equipamento de monitorização calibrado e aprovado (com marcação CE). Para segurança do doente, devem ser regulados os alarmes apropriados para INOmax ( $\pm 2$  ppm da dose prescrita), NO<sub>2</sub> (1 ppm) e FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ). A pressão do cilindro de gás de INOmax deve ser visualizada, para permitir a substituição oportuna do cilindro de gás, sem perda acidental de terapêutica, além de que devem estar disponíveis cilindros de gás de reserva para permitir uma substituição atempada. A terapêutica com INOmax deve estar disponível para ventilação manual, como por exemplo aspiração, transporte do doente e reanimação.

Na eventualidade de uma falha do sistema ou de uma falha de corrente elétrica, deve estar disponível uma alimentação elétrica por bateria de suporte e um sistema de administração de óxido nítrico de reserva. A alimentação elétrica do equipamento de monitorização deve ser independente da função do dispositivo de libertação.

O limite superior de exposição (exposição média) ao óxido nítrico para o pessoal, definida pela legislação do trabalhador, é de 25 ppm durante 8 horas (30 mg/m<sup>3</sup>) na maioria dos países; o limite correspondente para o NO<sub>2</sub> é de 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>).

#### *Formação em administração*

Os principais aspetos que necessitam de ser tratados na formação de pessoal hospitalar são os seguintes.

#### Configuração e ligações corretas

- Ligações ao cilindro de gás e ao circuito de respiração do ventilador do doente.

#### Funcionamento

- Procedimento de verificação anterior à utilização (série de passos necessários imediatamente antes do início da terapêutica de cada doente, de modo a garantir que o sistema está a funcionar corretamente e está purgado de NO<sub>2</sub>).
- Configuração do dispositivo para a concentração correta de óxido nítrico a ser administrado
- Configuração dos monitores de NO, NO<sub>2</sub>, e O<sub>2</sub> para os limites de alarme superior e inferior
- Utilização do sistema manual de administração de reserva
- Procedimentos para trocar cilindros de gás e purgar o sistema corretamente
- Alarmes de resolução de problemas
- Calibração dos monitores de NO, NO<sub>2</sub>, e O<sub>2</sub>
- Procedimentos de verificação mensal do desempenho do sistema

#### *Monitorização da formação de meta-hemoglobina (MetHb)*

Sabe-se que os recém-nascidos e as crianças de tenra idade têm uma atividade de redutase da MetHB diminuída, comparativamente aos adultos. O nível de meta-hemoglobina deve ser determinado no período de uma hora após o início da terapêutica com INOmax, utilizando um sistema de medição capaz de distinguir com segurança a hemoglobina fetal da meta-hemoglobina. Se for superior a 2,5%, a dose de INOmax deve ser diminuída e pode ser tomada em consideração a administração de fármacos redutores, como o azul-de-metileno. Embora não seja habitual que o nível de meta-hemoglobina aumente significativamente se o primeiro nível for baixo, é prudente repetir as determinações de meta-hemoglobina todos os dias ou de dois em dois dias.

Nos adultos submetidos a cirurgia cardíaca, o nível de meta-hemoglobina deve ser medido no intervalo de uma hora após ter sido iniciada a terapêutica com INOmax. Se a fração de meta-hemoglobina subir para um nível que, potencialmente, possa comprometer a administração adequada de oxigénio, a dose de INOmax deve ser reduzida e a administração de fármacos redutores, como o azul-de-metileno, poderá ser considerada.

#### *Monitorização da formação de dióxido de azoto*

Imediatamente antes do início da terapêutica de cada doente, deve utilizar-se o procedimento adequado para purgar o sistema de NO<sub>2</sub>. A concentração de NO<sub>2</sub> deve ser mantida o mais baixo possível e deve ser sempre inferior a 0,5 ppm. Se o NO<sub>2</sub> for superior a 0,5 ppm, o sistema de administração deve ser inspecionado, a fim de verificar se está a funcionar mal. Se assim for, o analisador de NO<sub>2</sub> deve ser recalibrado e, se possível, o INOmax e/ou a FiO<sub>2</sub> devem ser reduzidos. Se houver uma alteração inesperada da concentração de INOmax, o sistema de administração deve ser inspecionado, a fim de verificar se está a funcionar mal e o analisador deve ser recalibrado.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Recém-nascidos que se sabe serem dependentes de um *shunt* direito-esquerdo, ou esquerdo-direito significativo, de sangue.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Resposta inadequada

Se for considerado que a resposta clínica é inadequada após 4 a 6 horas do início de INOmax, deve considerar-se o seguinte:

Para os doentes que devem ser encaminhados para outro hospital, e a fim de evitar o agravamento da doença pela interrupção abrupta de INOmax, deve garantir-se a disponibilidade de óxido nítrico

durante o transporte. Deve considerar-se o socorro, tal como Oxigenação por Membrana Extra-Corporal (ECMO), quando disponível, com base na deterioração contínua ou na falha de melhoria, definido por critérios baseados nas circunstâncias locais.

#### Populações especiais de doentes

Nos ensaios clínicos, não foi demonstrada qualquer eficácia com a utilização de óxido nítrico por inalação em doentes com hérnia diafragmática congénita.

O tratamento com óxido nítrico inalado pode agravar a insuficiência cardíaca numa situação de *shunt* esquerdo-direito. Esta é devida a uma vasodilatação pulmonar não desejada causada pelo óxido nítrico inalado, resultando num aumento ainda maior da hiperperusão pulmonar já existente, dando potencialmente origem a uma insuficiência cardíaca anterógrada ou retrógrada. Recomenda-se, portanto que, antes da administração do óxido nítrico, seja efetuado um cateterismo da artéria pulmonar, ou um exame ecocardiográfico da hemodinâmica central. O óxido nítrico inalado deve ser utilizado com precaução nos doentes com insuficiência cardíaca complexa, em que a pressão elevada da artéria pulmonar é importante para manter a circulação.

O óxido nítrico inalado deve igualmente ser utilizado com precaução nos doentes com função ventricular esquerda comprometida e pressão capilar pulmonar elevada na linha de base (PCWP), na medida em que podem representar um risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca (por exemplo, edema pulmonar).

#### Interrupção da terapêutica

A dose de INOmax não deve ser interrompida abruptamente, pois pode resultar num aumento da pressão arterial pulmonar (PAP) e/ou no agravamento da oxigenação sanguínea (PaO<sub>2</sub>). A deterioração na oxigenação e a elevação da PAP podem também ocorrer em recém-nascidos, sem qualquer resposta aparente a INOmax. O desmame do óxido nítrico inalado deve ser realizado com cuidado. Devem tomar-se precauções para garantir o fornecimento contínuo do óxido nítrico por inalação durante o transporte de doentes para outras instalações, para tratamento adicional, que precisam de continuar a terapêutica com óxido nítrico por inalação. O médico deve ter acesso, junto à cama, a um sistema de administração de óxido nítrico de reserva.

#### Formação de meta-hemoglobina

Uma grande parte do óxido nítrico para inalação é absorvida por via sistémica. Os produtos finais de óxido nítrico que entram na circulação sistémica são predominantemente a meta-hemoglobina e o nitrato. As concentrações sanguíneas de meta-hemoglobina devem ser monitorizadas (ver secção 4.2).

#### 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 pode por este meio causar inflamação e lesões das vias respiratórias. A dose de óxido nítrico deve ser reduzida se a concentração de dióxido de azoto exceder 0,5 ppm.

#### Efeitos sobre as plaquetas

Modelos animais demonstraram que o NO pode interagir com a hemostase, resultando num tempo de hemorragia aumentado. Os dados em humanos adultos são contraditórios, e não se observou um aumento de complicações hemorrágicas em ensaios controlados, randomizados, em recém-nascidos de termo e quase termo com insuficiência respiratória hipóxica.

O controlo regular da hemostase e a medição do tempo de hemorragia é recomendado durante a administração de INOmax durante mais de 24 horas nos doentes com anomalias plaquetárias funcionais ou quantitativas, baixo fator de coagulação ou submetidos a terapêutica com anticoagulantes.

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

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa. Com base nos dados disponíveis, não se pode excluir uma interação clinicamente significativa com outros medicamentos utilizados no tratamento da insuficiência respiratória hipóxica. Pode existir um efeito aditivo com INOmax no risco de desenvolvimento de meta-hemoglobinemia com substâncias dadoras de óxido nítrico, incluindo o nitroprusseto de sódio e a nitroglicerina. INOmax foi administrado com segurança com tolazolina, dopamina, dobutamina, esteroides, ventilação surfactante e de alta frequência.

O uso concomitante de outros vasodilatadores (por exemplo, sildenafil) não está extensivamente estudado. Os dados disponíveis sugerem efeitos adicionais na circulação central, pressão arterial pulmonar e desempenho ventricular direito. O uso concomitante de óxido nítrico inalado e outros vasodilatadores com ação sobre os sistemas da guanosina monofosfato cíclica (cGMP) ou adenosina monofosfato cíclica (cAMP) deve ser cuidadosamente avaliado.

Existe um maior risco de formação de meta-hemoglobina se fármacos com uma tendência conhecida para aumentarem as concentrações de meta-hemoglobina forem administrados concomitantemente com óxido nítrico (por exemplo, os alquilnitratos e as sulfonamidas). Portanto, as substâncias que, reconhecidamente, causam um aumento dos níveis de meta-hemoglobina, devem ser utilizadas com precaução durante a terapêutica com óxido nítrico inalado. A prilocaína, administrada como formulação oral, parentérica ou tópica, pode provocar meta-hemoglobinemia. Deve ser utilizada com precaução quando INOmax é administrado ao mesmo tempo que fármacos contendo prilocaína.

Na presença de oxigênio, o óxido nítrico é rapidamente oxidado, originando derivados que são tóxicos para o epitélio brônquico e para a membrana alvéolo-capilar. O dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>) é a principal substância formada e pode causar inflamação e danos nas vias respiratórias. Existem igualmente dados animais que sugerem uma maior suscetibilidade às infecções das vias respiratórias, após exposição a baixos níveis de NO<sub>2</sub>. Durante o tratamento com óxido nítrico, a concentração de NO<sub>2</sub> deve ser < 0,5 ppm na gama posológica < 20 ppm de óxido nítrico. Se, em qualquer altura, a concentração de NO<sub>2</sub> exceder 1 ppm, a dose de óxido nítrico deve ser imediatamente reduzida. Ver secção 4.2 para informações sobre a monitorização do NO<sub>2</sub>.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação**

Não existem dados suficientes sobre a utilização de óxido nítrico em mulheres grávidas. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Desconhece-se se o óxido nítrico é excretado no leite materno.

INOmax não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação.

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 descontinuação abrupta de óxido nítrico inalado pode causar uma reação paradoxal: diminuição da oxigenação, aumento da pressão central e subsequente diminuição da pressão sanguínea sistémica. A reação paradoxal é a reação secundária mais comum associada ao uso clínico de INOmax e pode ser observada durante a terapêutica, tanto numa fase inicial como numa fase tardia da mesma.

Num estudo clínico (NINOS), os grupos de tratamento foram idênticos no que respeita à incidência e gravidade da hemorragia intracraniana, hemorragia de grau IV, leucomalácia periventricular, infarte cerebral, convulsões que exigem terapêutica anticonvulsiva, hemorragia pulmonar ou hemorragia gastrointestinal.

### Tabela de reações adversas

A tabela abaixo apresenta as reações adversas (RA) reportadas com a utilização do INOmax, segundo o estudo CINRGI realizado com 212 recém-nascidos ou a experiência pós-introdução no mercado (<1 mês de idade). As categorias de frequência apresentadas baseiam-se na seguinte convenção: : muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $\geq 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $\geq 1/1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ), desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Sistema, órgão, classe	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecidas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopénia <sup>a</sup>	-	Metahemoglobinémia <sup>a</sup>	-	-	-
Cardiopatias	-	-	-	-	-	Bradycardia <sup>b</sup> (após descontinuação abrupta da terapêutica)
Vasculopatias	-	Hipotensão <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	-	Atelectasia <sup>a</sup>	-	-	-	Hipóxia <sup>b,d</sup> , Dispneia <sup>c</sup> , Desconforto torácico <sup>c</sup> , Garganta seca <sup>c</sup>
Doenças do sistema nervoso	-	-	-	-	-	Dores de cabeça <sup>c</sup> Tonturas <sup>c</sup>

a: Identificadas no ensaio clínico

b: Identificadas na experiência Pós-Lançamento no Mercado .

c: Identificadas na experiência Pós-Lançamento no Mercado, sentidas pelos profissionais da saúde após a exposição acidental

d: Dados de segurança Pós Comercialização (PMSS): efeitos associados à interrupção repentina do medicamento e/ ou falhas do sistema de administração. Foram descritas reações paradoxais rápidas, tais como intensificação da vasoconstrição pulmonar e hipoxia após interrupção repentina da terapêutica com óxido nítrico inalado, precipitando o colapso cardiovascular.

### Descrição de reações adversas selecionadas

A terapêutica com óxido nítrico inalado pode provocar um aumento da meta-hemoglobina.

### 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 através do **sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## 4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com INOmax manifesta-se por elevações da meta-hemoglobina e do NO<sub>2</sub>. O NO<sub>2</sub> elevado pode causar uma lesão pulmonar aguda. As elevações da meta-hemoglobinémia reduzem a capacidade de libertação do oxigénio da circulação. Em estudos clínicos, os níveis de NO<sub>2</sub> > 3 ppm, ou os níveis de meta-hemoglobina > 7%, foram tratados reduzindo a dose ou interrompendo INOmax.



Uma meta-hemoglobinemia que não se resolve após redução da dose ou interrupção da terapêutica, pode ser tratada com vitamina C intravenosa, azul-de-metileno intravenoso, ou transfusão sanguínea, dependendo da situação clínica.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos para os sistema respiratório. Código ATC: R07AX01.

O óxido nítrico é um composto produzido por muitas células do organismo. Relaxa o músculo vascular liso através da sua ligação à fração heme da guanilato ciclase da matriz citoplásmica, ativando a guanilato ciclase e aumentando os níveis de 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina, que origina depois a vasodilatação. Quando inalado, o óxido nítrico produz seletivamente uma vasodilatação pulmonar. INOmax parece aumentar a pressão parcial do oxigénio arterial (PaO<sub>2</sub>), através da dilatação dos vasos pulmonares nas regiões melhor ventiladas dos pulmões, redistribuindo o fluxo de sangue pulmonar das áreas pulmonares com ritmos baixos de ventilação/perfusão (V/Q) para regiões com ritmos de ventilação/perfusão normais.

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) manifesta-se como um defeito do desenvolvimento primário, ou como uma condição secundária a outras doenças, tais como a síndrome de aspiração de mecónio (SAM), pneumonia, sepsis, doença da membrana hialina, hérnia diafragmática congénita (HDC) e hipoplasia pulmonar. Nestes estados, a resistência vascular pulmonar (RVP) é elevada, resultando numa hipoxémia secundária ao *shunt* direito-esquerdo através do canal arterial e *foramen ovale* patente. Nos recém-nascidos com HPPRN, INOmax pode melhorar a oxigenação (conforme indicado pelos aumentos significativos da PaO<sub>2</sub>).

A eficácia de INOmax foi estudada em recém-nascidos de termo e quase termo, com insuficiência respiratória hipóxica resultante de uma variedade de etiologias.

No ensaio NINOS, 235 recém-nascidos com insuficiência respiratória hipóxica foram randomizados para receber 100% de O<sub>2</sub> com (n=114) ou sem (n=121) óxido nítrico, a maioria com uma concentração inicial de 20 ppm, com o desmame, tanto quanto possível, para as doses mínimas, com uma duração média de exposição de 40 horas. O objetivo deste ensaio em dupla ocultação, randomizado e controlado com placebo foi determinar se o óxido nítrico inalado reduzia a ocorrência de morte e/ou início da oxigenação da membrana extracorporal (ECMO). Os recém-nascidos com uma resposta inferior à máxima com 20 ppm foram avaliados quanto a uma resposta com 80 ppm de óxido nítrico ou gás de controlo. A incidência combinada de morte e/ou início de ECMO (o ponto final primário definido prospectivamente) demonstrou uma vantagem significativa para o grupo tratado com óxido nítrico (46% contra 64%, p=0,006). Os dados sugeriram ainda uma falta de benefícios adicionais para doses superiores de óxido nítrico. Os efeitos secundários registados ocorreram com taxas de incidência semelhantes em ambos os grupos. Os exames de follow up aos 18 e 24 meses de idade foram semelhantes em ambos os grupos, no que toca às avaliações mental, motora, audiológica e neurológica.

No ensaio CINRGI, foram randomizados 186 recém-nascidos de termo e quase termo, com insuficiência respiratória hipóxica e sem hipoplasia pulmonar, para receber INOmax (n=97) ou gás de azoto (placebo; n=89) com uma dose inicial de 20 ppm com desmame para 5 ppm, após 4 a 24 horas, com uma duração média da exposição de 44 horas. O objetivo primário definido prospectivamente era a receção de ECMO. O número de recém-nascidos que necessitou de ECMO foi significativamente menor no grupo de INOmax comparativamente ao grupo de controlo (31% contra 57%, p<0,001). O grupo de INOmax tinha melhorado significativamente a oxigenação, conforme medida pela PaO<sub>2</sub>, OI, e o gradiente alveolar-arterial (p<0,001 para todos os parâmetros). Dos 97 doentes tratados com INOmax, 2 (2%) foram retirados do grupo do fármaco em estudo devido a níveis de meta-hemoglobina superiores a 4%. A frequência e o número de efeitos secundários foram semelhantes nos dois grupos de estudo.

Nos doentes submetidos a cirurgia cardíaca, observa-se frequentemente um aumento da pressão arterial pulmonar, devido a vasoconstrição pulmonar. Ficou provado que o óxido nítrico inalado reduz seletivamente a resistência vascular pulmonar e diminui o aumento da pressão arterial pulmonar, podendo assim aumentar a fração de ejeção ventricular direita. Em contrapartida, estes efeitos levam a uma melhoria da circulação sanguínea e da oxigenação na circulação pulmonar.

No ensaio INOT27, 795 bebés de pré-termo com uma idade gestacional (GA) <29 semanas, e com insuficiência respiratória hipóxica, foram randomizados para administração de INOmax (n=395), numa dose de 5 ppm, ou de azoto (placebo n=400), iniciado nas primeiras 24 horas de vida, e tratados durante pelo menos 7 dias até 21 dias. O principal resultado dos objetivos de eficácia combinados de morte ou displasia broncopulmonar (DBP) às 36 semanas de GA, não foi significativamente diferente entre os grupos, mesmo com um ajustamento para a idade gestacional como uma covariada (p=0,40), ou com um peso à nascença como uma covariada (p=0,41). A ocorrência global de hemorragia intraventricular foi de 114 (28,9%) entre os doentes tratados com iNO, comparativamente a 91 (22,9%) entre os recém-nascidos do grupo de controlo. O número global de óbitos na semana 36 foi ligeiramente superior no grupo do iNO: 53/395 (13,4%), comparativamente com o grupo de controlo: 42/397 (10,6%). O ensaio INOT25, que estudou os efeitos do iNO em recém-nascidos de pré-termo hipóxicos, não demonstrou qualquer melhoria nos recém-nascidos vivos sem DBP. No entanto, neste estudo, não se observou qualquer diferença na incidência de IVH ou morte. O estudo BALLR1, que também avaliou os efeitos do iNO nos recém-nascidos de pré-termo, mas que iniciou o iNO aos 7 dias de vida, numa dose de 20 ppm, concluiu um aumento significativo de recém-nascidos vivos sem DBP (121), às 36 semanas de gestação (45% contra 95 (35,4%) p<0,028). Neste estudo não houve quaisquer sinais de aumento dos efeitos secundários.

O óxido nítrico reage quimicamente com o oxigénio para formar o dióxido de azoto.

O óxido nítrico tem um eletrão não emparelhado que torna a molécula reativa. No tecido biológico, o óxido nítrico pode formar peroxinitrito com o superóxido ( $O_2^-$ ), um composto instável que pode causar lesões tecidulares através de reações de oxidação-redução adicionais. Além disso, o óxido nítrico tem afinidade para as metaloproteínas e também pode reagir com os grupos SH das proteínas, dando origem a compostos de nitrosilo. Desconhece-se o significado clínico da reatividade química do óxido nítrico nos tecidos. Os estudos demonstram que o óxido nítrico apresenta efeitos de farmacodinâmica pulmonar em concentrações no interior das vias respiratórias a partir de 1 ppm.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com INOmax em todos os subgrupos da população pediátrica nos casos de hipertensão pulmonar persistente e outras doenças cardiopulmonares. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do óxido nítrico foi estudada em adultos. O óxido nítrico é absorvido por via sistémica após inalação. A maior parte atravessa o leito capilar pulmonar, onde se combina com a hemoglobina, com uma saturação de oxigénio de 60% a 100%. Neste nível de saturação de oxigénio, o óxido nítrico combina-se principalmente com a oxi-hemoglobina, para produzir meta-hemoglobina e nitrato. Com uma saturação baixa de oxigénio, o óxido nítrico pode combinar-se com a desoxi-hemoglobina para formar temporariamente a nitrosil-hemoglobina, que é convertida em óxidos de azoto e em meta-hemoglobina, após exposição ao oxigénio. No sistema pulmonar, o óxido nítrico pode combinar-se com o oxigénio e com a água, para produzir, respetivamente, dióxido de azoto e nitrito, que interagem com a oxi-hemoglobina, para produzir meta-hemoglobina e nitrato. Portanto, os produtos finais do óxido nítrico que entram na circulação sistémica são predominantemente a meta-hemoglobina e o nitrato.

A distribuição da meta-hemoglobina foi investigada em função do tempo e da concentração de exposição ao óxido nítrico, em recém-nascidos 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 permaneceram inferiores a 1% no grupo do placebo e nos grupos de 5 ppm e de 20 ppm de INOmax, mas atingiram aproximadamente 5% no grupo de 80 ppm de INOmax. Foram atingidos níveis de meta-hemoglobina superiores a 7% apenas em doentes a receberem 80 ppm, os quais correspondem a 35% do grupo. O tempo médio para atingir a concentração máxima de meta-hemoglobina foi de  $10 \pm 9$  (DP) horas (média 8 horas) nestes 13 doentes; porém, um doente só excedeu 7% após 40 horas.

Identificou-se o nitrato como o metabolito predominante do óxido nítrico excretado na urina, correspondendo a mais de 70% da dose inalada de óxido nítrico. O nitrato é depurado do plasma pelos rins, em taxas próximas da taxa de filtração glomerular.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Apenas foram observados efeitos em estudos não clínicos, com exposições consideradas suficientemente acima da exposição humana máxima, o que indica pouca relevância para o uso clínico.

A toxicidade aguda está relacionada com a anoxia resultante de níveis aumentados de meta-hemoglobina.

O óxido nítrico é genotóxico em alguns sistemas de teste. Não foram encontradas provas de um eventual efeito carcinogénico, provocado pela inalação do produto em caso de exposição até à dose recomendada (20 ppm), em ratos submetidos a uma exposição de 20 h/dia, até um período de dois anos. Não foram avaliadas as exposições a doses mais elevadas.

Não foram realizados estudos de toxicidade na reprodução.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Azoto.

### **6.2 Incompatibilidades**

Na presença de oxigénio, o NO forma rapidamente NO<sub>2</sub> (ver secção 4.5).

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Devem ser seguidos todos os regulamentos relativos ao manuseamento de recipientes sob pressão.

Conserve os cilindros de gás no interior, em salas bem ventiladas, ou no exterior, em divisões ventiladas onde estejam protegidos da chuva e da luz direta do sol.

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

#### Conservação no departamento de farmácia

Os cilindros de gás devem ser conservados num local bem ventilado, limpo e fechado, para conservação apenas de gases medicinais. Neste local deve existir um recinto separado, exclusivamente para a conservação de cilindros de gás de óxido nítrico.

### Conservação no departamento médico

O cilindro de gás deve ser colocado num local equipado com o material apropriado, de modo a prender o cilindro de gás na vertical.

### Transporte de cilindros de gás

Os cilindros de gás devem ser transportados com o material apropriado, a fim de os proteger do risco de choques e quedas.

Durante as transferências no hospital, ou entre hospitais, de doentes tratados com INOmax, os cilindros de gás devem ser guardados cuidadosamente numa posição estável, de modo a serem mantidos na vertical e evitar riscos de queda ou de modificação intempestiva da saída do gás. Deve também ser prestada uma atenção especial a que o regulador da pressão esteja bem apertado, a fim de evitar riscos de falhas acidentais.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tamanhos dos recipientes:

Um cilindro de gás, em alumínio, com 2 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual) em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela standard da válvula.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 2 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela de válvula, equipada com um dispositivo de medição INOmeter.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 10 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela standard de válvula.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 10 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela de válvula, equipada com um dispositivo de medição INOmeter.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Instruções de utilização/manipulação de INOmax

Ao ligar o cilindro de INOmax ao sistema saída do gás, certifique-se sempre de que a concentração do gás do cilindro corresponde à concentração para a qual o sistema está configurado.

A fim de evitar qualquer acidente, as seguintes instruções devem ser totalmente respeitadas.

- o bom estado do material deve ser inspecionado antes da utilização
- os cilindros de gás devem ser guardados cuidadosamente, numa posição estável, de modo a evitar uma queda intempestiva
- A válvula deve estar totalmente aberta quando em uso, mas não deve ser aberta com violência
- uma válvula defeituosa não deve ser utilizada nem reparada. Devolver ao distribuidor/fabricante
- um cilindro de gás cuja válvula não esteja protegida com uma tampa ou um invólucro não deve ser utilizado
- deve ser utilizada uma conexão específica, com uma rosca de 30 mm, concebida para uso médico, em conformidade com a ISO 5145, e um regulador de pressão que admita uma pressão igual a pelo menos 1,5 da pressão máxima de funcionamento (155 bar) do cilindro de gás
- o regulador da pressão deve ser purgado com uma mistura de óxido nítrico e azoto, antes de cada nova utilização, a fim de impedir a inalação de NO<sub>2</sub>

- o regulador da pressão não deve ser apertado com um alicate, porque pode ocasionar risco de esmagamento da junta

Todo o equipamento, incluindo conectores, tubos e circuitos, utilizados para o fornecimento de óxido nítrico devem ser fabricados em materiais compatíveis com o gás. Do ponto de vista da corrosão, o sistema de abastecimento pode ser dividido em duas zonas: 1) Desde a válvula do cilindro de gás até ao humidificador (gás seco) e 2) Desde o humidificador até à saída (gás húmido, que pode conter NO<sub>2</sub>). Os ensaios demonstram que as misturas de óxido nítrico seco podem ser utilizadas com a maioria dos materiais. No entanto, a presença de dióxido de nitrogénio e humidade cria uma atmosfera agressiva. Entre os materiais de construção metálicos, apenas pode ser recomendado o aço inoxidável. Os polímeros testados e que podem ser utilizados em sistemas de administração de óxido nítrico incluem o polietileno (PE) e o polipropileno (PP). A borracha butílica, a poliamida e o poliuretano não devem ser utilizados. O politrifluorocloroetileno (PCTFE), o copolímero de hexafluorpropileno-vinilideno e o poli-tetrafluoretileno foram utilizados extensivamente com óxido nítrico puro e outros gases corrosivos. Foram considerados tão inertes que não foram necessários testes.

É proibida a instalação de um sistema de tubagens de óxido nítrico com uma central de abastecimento de cilindros de gás, rede fixa e unidades terminais.

Geralmente não é necessário evacuar o excesso de gás, mas a qualidade do ar ambiente do local de trabalho deve ser tida em consideração e as concentrações residuais de NO ou NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> não devem exceder os limites de exposição ocupacional nacionais estabelecidos. A exposição acidental do pessoal do hospital ao INOmax tem sido associada a reações adversas (ver secção 4.8).

Os cilindros equipados com uma manivela standard de válvula não podem ser utilizados com o sistema de saída INOmax DSIR.

#### Instruções de eliminação do cilindro de gás

Quando o cilindro de gás estiver vazio, não deve ser deitado fora. Os cilindros de gás vazios são recolhidos pelo fornecedor.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suécia

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

EU/1/01/194/001, EU/1/01/194/002

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

Data da primeira autorização: 01/08/2001

Data da última renovação: 01/06/2006

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/AAAA

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet, no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

INOmax 800 ppm mol/mol gás medicinal comprimido.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Óxido nítrico (NO) 800 ppm mol/mol.

Um cilindro de gás de 2 litros cheio a uma pressão absoluta de 155 bares contém 307 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15 °C.

Um cilindro de gás de 10 litros cheio a uma pressão absoluta de 155 bares contém 1535 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15 °C.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Gás medicinal comprimido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

INOmax, associado a ventilação assistida e a outras substâncias ativas, está indicado:

- para o tratamento de recém-nascidos  $\geq 34$  semanas de gestação, com insuficiência respiratória hipóxica associada a evidência clínica ou ecocardiográfica de hipertensão pulmonar, para melhorar a oxigenação e reduzir a necessidade de oxigenação extracorporeal através de membrana.
- como parte do tratamento da hipertensão pulmonar peri- e pós-operatória, em adultos e recém-nascidos, crianças de tenra idade, crianças mais velhas adolescentes, com idades entre os 0 e os 17 anos, associada a cirurgia cardíaca, a fim de diminuir seletivamente a pressão arterial pulmonar e melhorar a função ventricular direita e a oxigenação.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido (HPPRN)

A prescrição do óxido nítrico deve ser supervisionada por um médico experiente em cuidados intensivos de neonatologia. A prescrição deve ser limitada às unidades de neonatologia que tenham recebido formação adequada na utilização de sistemas de libertação de óxido nítrico. INOmax apenas deve ser administrado conforme prescrito por um neonatologista.

INOmax deve ser utilizado em recém-nascidos ventilados que se pense necessitarem de suporte > 24 horas. INOmax apenas deve ser utilizado depois de o suporte respiratório ter sido otimizado. Isto inclui otimizar o volume/pressão da respiração e a necessidade dos pulmões (surfactante, ventilação de alta frequência, e pressão positiva expiratória final).

#### Hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca

A prescrição de óxido nítrico deve ser supervisionada por um médico experiente em anestesia cardiotorácica e cuidados intensivos. A prescrição deve ser limitada às unidades cardiotorácicas que tenham recebido formação adequada na utilização de um sistema de libertação de óxido nítrico. INOmax deve apenas ser administrado conforme prescrito por um anestesiológico ou um médico especializado em cuidados intensivos.

## Posologia

### Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido (HPPRN)

A dose máxima recomendada de INOmax é de 20 ppm; esta dose não deve ser excedida. Nos ensaios clínicos pivot, a dose inicial foi de 20 ppm. Começando o mais cedo possível e dentro de 4 - 24 horas de terapêutica, a dose deve ser diminuída gradualmente para 5 ppm, desde que a oxigenação arterial seja adequada nesta dose mais baixa. A terapêutica com óxido nítrico por inalação deve ser mantida em 5 ppm até se verificar uma melhoria na oxigenação do recém-nascido, de tal modo que a  $FiO_2$  (fração de oxigénio inspirado) seja  $< 0,60$ .

O tratamento pode ser mantido até 96 horas, ou até à resolução da dessaturação subjacente de oxigénio, e o recém-nascido estar pronto para o desmame da terapêutica com INOmax. A duração da terapêutica é variável, mas normalmente é inferior a quatro dias. Em caso de fracasso na resposta à inalação de óxido nítrico, ver secção 4.4.

### Desmame

As tentativas de desmame de INOmax devem ser realizadas depois de o apoio ventilatório ser substancialmente diminuído ou após 96 horas de terapêutica. Quando se toma a decisão de interromper a terapêutica com óxido nítrico inalado, a dose deve ser diminuída para 1 ppm durante 30 minutos a uma hora. Se não houver alteração na oxigenação durante a administração de INOmax a 1 ppm, a  $FiO_2$  deve ser aumentada em 10%, o INOmax deve ser interrompido, e o recém-nascido monitorizado regularmente para deteção de sinais de hipoxémia. Se a oxigenação cair  $> 20\%$ , a terapêutica com INOmax deve ser reiniciada na dose de 5 ppm e há que reconsiderar a interrupção da terapêutica com INOmax após 12 a 24 horas. Os bebés que não consigam desmamar INOmax ao fim de 4 dias devem ser submetidos a um diagnóstico rigoroso para outras doenças.

### Hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca

INOmax deve apenas ser utilizado após o suporte de manutenção ter sido otimizado. Em ensaios clínicos, INOmax tem sido administrado como complemento de outros regimes terapêuticos padrão, no período peri-operatório, incluindo com inotrópicos e vasoactivadores. INOmax deve ser administrado sob rigoroso controlo da hemodinâmica e oxigenação.

### *Recém-nascidos, crianças de tenra idade, crianças mais velhas e adolescentes, com idades entre os 0 e os 17 anos*

A dose inicial de óxido nítrico inalado é de 10 ppm (partes por milhão) de gás inalado. A dose pode ser aumentada até 20 ppm, se a dose mais baixa não tiver proporcionado um efeito clínico suficiente. Deve ser administrada a dose mínima eficaz, fazendo-se gradualmente o desmame até 5 ppm, desde que a pressão arterial pulmonar e a oxigenação arterial sistémica se mantenham em valores adequados com esta dose inferior.

Os dados clínicos que apoiam a dose sugerida no escalão etário entre os 12 e os 17 anos são limitados.

### *Adultos*

A dose inicial de óxido nítrico inalado é de 20 ppm (partes por milhão) de gás inalado. A dose pode ser aumentada até 40 ppm, se a dose mais baixa não tiver proporcionado um efeito clínico suficiente. Deve ser administrada a dose mínima eficaz, fazendo-se gradualmente o desmame até 5 ppm, desde que a pressão arterial pulmonar e a oxigenação arterial sistémica se mantenham em valores adequados com esta dose inferior.

Os efeitos da inalação de óxido nítrico são rápidos, devendo a diminuição da pressão arterial pulmonar e a melhoria da oxigenação ocorrer ao fim de 5 a 20 minutos. No caso de uma resposta insuficiente, a dose poderá ser titulada após um mínimo de 10 minutos.

Há que ter em conta a descontinuação do tratamento, caso não ocorram quaisquer efeitos fisiológicos benéficos 30 minutos após o ensaio da terapêutica.



O tratamento pode ser iniciado em qualquer altura do período peri-operatório, para baixar a pressão pulmonar. Em ensaios clínicos, o tratamento foi muitas vezes iniciado antes da separação do CPB. O NO inalado tem sido administrado por períodos até 7 dias, durante o período peri-operatório, mas a posologia comum é de 24-48 horas.

#### *Desmame*

As tentativas de desmame de INOmax devem ser iniciadas logo que a hemodinâmica tenha estabilizado em conjunto com o desmame do ventilador e do suporte inotrópico. O desmame da terapêutica com óxido nítrico inalado deve ser faseado. A dose administrada deve ser reduzida progressivamente até 1 ppm durante 30 minutos, com vigilância constante da pressão sistémica e central, e depois interrupção. O desmame deve ser tentado pelo menos a cada 12 horas, quando o doente se encontra estável com uma dose baixa de INOmax.

Um desmame demasiado rápido da terapêutica com óxido nítrico inalado implica o risco de um aumento da reativação da pressão arterial pulmonar, com instabilidade circulatória subsequente.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de INOmax em bebés prematuros, com menos de 34 semanas de gestação, não foi ainda estabelecida. Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.1, embora não possa ser feita qualquer recomendação ou estabelecida qualquer posologia.

#### Modo de administração

Para utilização endotraqueopulmonar.

O óxido nítrico é administrado ao doente através de ventilação mecânica, após diluição com uma mistura de oxigénio/ar, usando um sistema aprovado de administração de óxido nítrico (com marcação CE). Antes de iniciar a terapêutica, durante a configuração, certifique-se de que a regulação do dispositivo está em conformidade com a concentração do gás no cilindro.

O sistema de libertação deve fornecer uma concentração constante de INOmax inalado, independentemente do ventilador. Utilizando um ventilador neonatal de fluxo contínuo, esta pode ser obtida perfusionando um fluxo baixo de INOmax na extensão inspiratória do circuito do ventilador. Um fluxo intermitente de ventilação neonatal pode estar associado a picos de concentração do óxido nítrico. O sistema de administração de óxido nítrico para um fluxo intermitente de ventilação deve ser adequado, de modo a evitar picos na concentração do óxido nítrico.

A concentração de INOmax inalado deve ser determinada continuamente na extensão inspiratória do circuito próximo do doente. As concentrações de dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>) e FiO<sub>2</sub> devem ser determinadas também no mesmo local, utilizando equipamento de monitorização calibrado e aprovado (com marcação CE). Para segurança do doente, devem ser regulados os alarmes apropriados para INOmax ( $\pm 2$  ppm da dose prescrita), NO<sub>2</sub> (1 ppm) e FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ). A pressão do cilindro de gás de INOmax deve ser visualizada, para permitir a substituição oportuna do cilindro de gás, sem perda acidental de terapêutica, além de que devem estar disponíveis cilindros de gás de reserva para permitir uma substituição atempada. A terapêutica com INOmax deve estar disponível para ventilação manual, como por exemplo aspiração, transporte do doente e reanimação.

Na eventualidade de uma falha do sistema ou de uma falha de corrente elétrica, deve estar disponível uma alimentação elétrica por bateria de suporte e um sistema de administração de óxido nítrico de reserva. A alimentação elétrica do equipamento de monitorização deve ser independente da função do dispositivo de libertação.

O limite superior de exposição (exposição média) ao óxido nítrico para o pessoal, definida pela legislação do trabalhador, é de 25 ppm durante 8 horas (30 mg/m<sup>3</sup>) na maioria dos países; o limite correspondente para o NO<sub>2</sub> é de 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>).

#### *Formação em administração*

Os principais aspetos que necessitam de ser tratados na formação de pessoal hospitalar são os seguintes.

#### Configuração e ligações corretas

- Ligações ao cilindro de gás e ao circuito de respiração do ventilador do doente.

#### Funcionamento

- Procedimento de verificação anterior à utilização (série de passos necessários imediatamente antes do início da terapêutica de cada doente, de modo a garantir que o sistema está a funcionar corretamente e está purgado de NO<sub>2</sub>).
- Configuração do dispositivo para a concentração correta de óxido nítrico a ser administrado
- Configuração dos monitores de NO, NO<sub>2</sub>, e O<sub>2</sub> para os limites de alarme superior e inferior
- Utilização do sistema manual de administração de reserva
- Procedimentos para trocar cilindros de gás e purgar o sistema corretamente
- Alarmes de resolução de problemas
- Calibração dos monitores de NO, NO<sub>2</sub>, e O<sub>2</sub>
- Procedimentos de verificação mensal do desempenho do sistema

#### *Monitorização da formação de meta-hemoglobina (MetHb)*

Sabe-se que os recém-nascidos e as crianças de tenra idade têm uma atividade de redutase da MetHB diminuída, comparativamente aos adultos. O nível de meta-hemoglobina deve ser determinado no período de uma hora após o início da terapêutica com INOmax, utilizando um sistema de medição capaz de distinguir com segurança a hemoglobina fetal da meta-hemoglobina. Se for superior a 2,5%, a dose de INOmax deve ser diminuída e pode ser tomada em consideração a administração de fármacos redutores, como o azul-de-metileno. Embora não seja habitual que o nível de meta-hemoglobina aumente significativamente se o primeiro nível for baixo, é prudente repetir as determinações de meta-hemoglobina todos os dias ou de dois em dois dias.

Nos adultos submetidos a cirurgia cardíaca, o nível de meta-hemoglobina deve ser medido no intervalo de uma hora após ter sido iniciada a terapêutica com INOmax. Se a fração de meta-hemoglobina subir para um nível que, potencialmente, possa comprometer a administração adequada de oxigénio, a dose de INOmax deve ser reduzida e a administração de fármacos redutores, como o azul-de-metileno, poderá ser considerada.

#### *Monitorização da formação de dióxido de azoto*

Imediatamente antes do início da terapêutica de cada doente, deve utilizar-se o procedimento adequado para purgar o sistema de NO<sub>2</sub>. A concentração de NO<sub>2</sub> deve ser mantida o mais baixo possível e deve ser sempre inferior a 0,5 ppm. Se o NO<sub>2</sub> for superior a 0,5 ppm, o sistema de administração deve ser inspecionado, a fim de verificar se está a funcionar mal. Se assim for, o analisador de NO<sub>2</sub> deve ser recalibrado e, se possível, o INOmax e/ou a FiO<sub>2</sub> devem ser reduzidos. Se houver uma alteração inesperada da concentração de INOmax, o sistema de administração deve ser inspecionado, a fim de verificar se está a funcionar mal e o analisador deve ser recalibrado.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.. Recém-nascidos que se sabe serem dependentes de um *shunt* direito-esquerdo, ou esquerdo-direito significativo, de sangue.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Resposta inadequada

Se for considerado que a resposta clínica é inadequada após 4 a 6 horas do início de INOmax, deve considerar-se o seguinte:

Para os doentes que devem ser encaminhados para outro hospital, e a fim de evitar o agravamento da doença pela interrupção abrupta de INOmax, deve garantir-se a disponibilidade de óxido nítrico

durante o transporte. Deve considerar-se o socorro, tal como Oxigenação por Membrana Extra-Corporal (ECMO), quando disponível, com base na deterioração contínua ou na falha de melhoria, definido por critérios baseados nas circunstâncias locais.

#### Populações especiais de doentes

Nos ensaios clínicos, não foi demonstrada qualquer eficácia com a utilização de óxido nítrico por inalação em doentes com hérnia diafragmática congénita.

O tratamento com óxido nítrico inalado pode agravar a insuficiência cardíaca numa situação de *shunt* esquerdo-direito. Esta é devida a uma vasodilatação pulmonar não desejada causada pelo óxido nítrico inalado, resultando num aumento ainda maior da hiperperusão pulmonar já existente, dando potencialmente origem a uma insuficiência cardíaca anterógrada ou retrógrada. Recomenda-se, portanto que, antes da administração do óxido nítrico, seja efetuado um cateterismo da artéria pulmonar, ou um exame ecocardiográfico da hemodinâmica central. O óxido nítrico inalado deve ser utilizado com precaução nos doentes com insuficiência cardíaca complexa, em que a pressão elevada da artéria pulmonar é importante para manter a circulação.

O óxido nítrico inalado deve igualmente ser utilizado com precaução nos doentes com função ventricular esquerda comprometida e pressão capilar pulmonar elevada na linha de base (PCWP), na medida em que podem representar um risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca (por exemplo, edema pulmonar).

#### Interrupção da terapêutica

A dose de INOmax não deve ser interrompida abruptamente, pois pode resultar num aumento da pressão arterial pulmonar (PAP) e/ou no agravamento da oxigenação sanguínea (PaO<sub>2</sub>). A deterioração na oxigenação e a elevação da PAP podem também ocorrer em recém-nascidos, sem qualquer resposta aparente a INOmax. O desmame do óxido nítrico inalado deve ser realizado com cuidado. Devem tomar-se precauções para garantir o fornecimento contínuo do óxido nítrico por inalação durante o transporte de doentes para outras instalações, para tratamento adicional, que precisam de continuar a terapêutica com óxido nítrico por inalação. O médico deve ter acesso, junto à cama, a um sistema de administração de óxido nítrico de reserva.

#### Formação de meta-hemoglobina

Uma grande parte do óxido nítrico para inalação é absorvida por via sistémica. Os produtos finais de óxido nítrico que entram na circulação sistémica são predominantemente a meta-hemoglobina e o nitrato. As concentrações sanguíneas de meta-hemoglobina devem ser monitorizadas (ver secção 4.2).

#### 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 pode por este meio causar inflamação e lesões das vias respiratórias. A dose de óxido nítrico deve ser reduzida se a concentração de dióxido de azoto exceder 0,5 ppm.

#### Efeitos sobre as plaquetas

Modelos animais demonstraram que o NO pode interagir com a hemostase, resultando num tempo de hemorragia aumentado. Os dados em humanos adultos são contraditórios, e não se observou um aumento de complicações hemorrágicas em ensaios controlados, randomizados, em recém-nascidos de termo e quase termo com insuficiência respiratória hipóxica.

O controlo regular da hemostase e a medição do tempo de hemorragia é recomendado durante a administração de INOmax durante mais de 24 horas nos doentes com anomalias plaquetárias funcionais ou quantitativas, baixo fator de coagulação ou submetidos a terapêutica com anticoagulantes.

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

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa. Com base nos dados disponíveis, não se pode excluir uma interação clinicamente significativa com outros medicamentos utilizados no tratamento da insuficiência respiratória hipóxica. Pode existir um efeito aditivo com INOmax no risco de desenvolvimento de meta-hemoglobinemia com substâncias dadoras de óxido nítrico, incluindo o nitroprusseto de sódio e a nitroglicerina. INOmax foi administrado com segurança com tolazolina, dopamina, dobutamina, esteroides, ventilação surfactante e de alta frequência.

O uso concomitante de outros vasodilatadores (por exemplo, sildenafil) não está extensivamente estudado. Os dados disponíveis sugerem efeitos adicionais na circulação central, pressão arterial pulmonar e desempenho ventricular direito. O uso concomitante de óxido nítrico inalado e outros vasodilatadores com ação sobre os sistemas da guanosina monofosfato cíclica (cGMP) ou adenosina monofosfato cíclica (cAMP) deve ser cuidadosamente avaliado.

Existe um maior risco de formação de meta-hemoglobina se fármacos com uma tendência conhecida para aumentarem as concentrações de meta-hemoglobina forem administrados concomitantemente com óxido nítrico (por exemplo, os alquilnitratos e as sulfonamidas). Portanto, as substâncias que, reconhecidamente, causam um aumento dos níveis de meta-hemoglobina, devem ser utilizadas com precaução durante a terapêutica com óxido nítrico inalado. A prilocaína, administrada como formulação oral, parentérica ou tópica, pode provocar meta-hemoglobinemia. Deve ser utilizada com precaução quando INOmax é administrado ao mesmo tempo que fármacos contendo prilocaína.

Na presença de oxigênio, o óxido nítrico é rapidamente oxidado, originando derivados que são tóxicos para o epitélio brônquico e para a membrana alvéolo-capilar. O dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>) é a principal substância formada e pode causar inflamação e danos nas vias respiratórias. Existem igualmente dados animais que sugerem uma maior suscetibilidade às infecções das vias respiratórias, após exposição a baixos níveis de NO<sub>2</sub>. Durante o tratamento com óxido nítrico, a concentração de NO<sub>2</sub> deve ser < 0,5 ppm na gama posológica < 20 ppm de óxido nítrico. Se, em qualquer altura, a concentração de NO<sub>2</sub> exceder 1 ppm, a dose de óxido nítrico deve ser imediatamente reduzida. Ver secção 4.2 para informações sobre a monitorização do NO<sub>2</sub>.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação**

Não existem dados suficientes sobre a utilização de óxido nítrico em mulheres grávidas. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Desconhece-se se o óxido nítrico é excretado no leite materno.

INOmax não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação.

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 descontinuação abrupta de óxido nítrico inalado pode causar uma reação paradoxal: diminuição da oxigenação, aumento da pressão central e subsequente diminuição da pressão sanguínea sistémica. A reação paradoxal é a reação secundária mais comum associada ao uso clínico de INOmax e pode ser observada durante a terapêutica, tanto numa fase inicial como numa fase tardia da mesma.

Num estudo clínico (NINOS), os grupos de tratamento foram idênticos no que respeita à incidência e gravidade da hemorragia intracraniana, hemorragia de grau IV, leucomalácia periventricular, enfarte

cerebral, convulsões que exigem terapêutica anticonvulsiva, hemorragia pulmonar ou hemorragia gastrointestinal.

#### Tabela de reações adversas

A tabela abaixo apresenta reações adversas (RA) que foram reportadas com a utilização de INOmax, segundo o estudo CINRGI, realizado com 212 recém-nascidos ou a experiência pós-introdução no mercado em recém-nascidos (<1 mês de idade). As categorias de frequência apresentadas baseiam-se na seguinte convenção: : muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $\geq 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $\geq 1/1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ), desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Sistema, órgão, classe	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecidas
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Trombocitopénia <sup>a</sup>	-	Metahemoglobinemia <sup>a</sup>	-	-	-
<b>Cardiopatias</b>	-	-	-	-	-	Bradicardia <sup>b</sup> (após descontinuação abrupta da terapêutica)
<b>Vasculopatias</b>	-	Hipotensão <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	-	Atelectasia <sup>a</sup>	-	-	-	Hipóxia <sup>b,d</sup> , Dispneia <sup>c</sup> , Desconforto torácico <sup>c</sup> , Garganta seca <sup>c</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	-	-	-	-	-	Dores de cabeça <sup>c</sup> Tonturas <sup>c</sup>

a: Identificadas no ensaio clínico

b: Identificadas na experiência Pós-introdução no mercado

b: Identificadas na experiência Pós-introdução no mercado, sentidas pelos profissionais de saúde após a exposição accidental.

d: Dados de segurança Pós Comercialização (PMSS): efeitos associados à interrupção repentina do medicamento e/ ou falhas do sistema de administração. Foram descritas reações paradoxais rápidas, tais como intensificação da vasoconstrição pulmonar e hipoxia após interrupção repentina da terapêutica com óxido nítrico inalado, precipitando o colapso cardiovascular.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

A terapêutica com óxido nítrico inalado pode provocar um aumento da meta-hemoglobina.

#### 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com INOmax manifesta-se por elevações da meta-hemoglobina e do NO<sub>2</sub>. O NO<sub>2</sub> elevado pode causar uma lesão pulmonar aguda. As elevações da meta-hemoglobinemia reduzem a capacidade de libertação do oxigénio da circulação. Em estudos clínicos, os níveis de NO<sub>2</sub> > 3 ppm, ou os níveis de meta-hemoglobina > 7%, foram tratados reduzindo a dose ou interrompendo INOmax.

Uma meta-hemoglobinemia que não se resolve após redução da dose ou interrupção da terapêutica, pode ser tratada com vitamina C intravenosa, azul-de-metileno intravenoso, ou transfusão sanguínea, dependendo da situação clínica.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos para os sistema respiratório. Código ATC: R07AX01.

O óxido nítrico é um composto produzido por muitas células do organismo. Relaxa o músculo vascular liso através da sua ligação à fração heme da guanilato ciclase da matriz citoplásmica, ativando a guanilato ciclase e aumentando os níveis de 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina, que origina depois a vasodilatação. Quando inalado, o óxido nítrico produz seletivamente uma vasodilatação pulmonar. INOmax parece aumentar a pressão parcial do oxigénio arterial (PaO<sub>2</sub>), através da dilatação dos vasos pulmonares nas regiões melhor ventiladas dos pulmões, redistribuindo o fluxo de sangue pulmonar das áreas pulmonares com ritmos baixos de ventilação/perfusão (V/Q) para regiões com ritmos de ventilação/perfusão normais.

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) manifesta-se como um defeito do desenvolvimento primário, ou como uma condição secundária a outras doenças, tais como a síndrome de aspiração de mecónio (SAM), pneumonia, sepsis, doença da membrana hialina, hérnia diafragmática congénita (HDC) e hipoplasia pulmonar. Nestes estados, a resistência vascular pulmonar (RVP) é elevada, resultando numa hipoxémia secundária ao *shunt* direito-esquerdo através do canal arterial e *foramen ovale* patente. Nos recém-nascidos com HPPRN, INOmax pode melhorar a oxigenação (conforme indicado pelos aumentos significativos da PaO<sub>2</sub>).

A eficácia de INOmax foi estudada em recém-nascidos de termo e quase termo, com insuficiência respiratória hipóxica resultante de uma variedade de etiologias.

No ensaio NINOS, 235 recém-nascidos com insuficiência respiratória hipóxica foram randomizados para receber 100% de O<sub>2</sub> com (n=114) ou sem (n=121) óxido nítrico, a maioria com uma concentração inicial de 20 ppm, com o desmame, tanto quanto possível, para as doses mínimas, com uma duração média de exposição de 40 horas. O objetivo deste ensaio em dupla ocultação, randomizado e controlado com placebo foi determinar se o óxido nítrico inalado reduzia a ocorrência de morte e/ou início da oxigenação da membrana extracorporal (ECMO). Os recém-nascidos com uma resposta inferior à máxima com 20 ppm foram avaliados quanto a uma resposta com 80 ppm de óxido nítrico ou gás de controlo. A incidência combinada de morte e/ou início de ECMO (o ponto final primário definido prospectivamente) demonstrou uma vantagem significativa para o grupo tratado com óxido nítrico (46% contra 64%, p=0,006). Os dados sugeriram ainda uma falta de benefícios adicionais para doses superiores de óxido nítrico. Os efeitos secundários registados ocorreram com taxas de incidência semelhantes em ambos os grupos. Os exames de follow up aos 18 e 24 meses de idade foram semelhantes em ambos os grupos, no que toca às avaliações mental, motora, audiológica e neurológica.

No ensaio CINRGI, foram randomizados 186 recém-nascidos de termo e quase termo, com insuficiência respiratória hipóxica e sem hipoplasia pulmonar, para receber INOmax (n=97) ou gás de azoto (placebo; n=89) com uma dose inicial de 20 ppm com desmame para 5 ppm, após 4 a 24 horas, com uma duração média da exposição de 44 horas. O objetivo primário definido prospectivamente era a receção de ECMO. O número de recém-nascidos que necessitou de ECMO foi significativamente menor no grupo de INOmax comparativamente ao grupo de controlo (31% contra 57%, p<0,001). O grupo de INOmax tinha melhorado significativamente a oxigenação, conforme medida pela PaO<sub>2</sub>, OI, e o gradiente alveolar-arterial (p<0,001 para todos os parâmetros). Dos 97 doentes tratados com INOmax, 2 (2%) foram retirados do grupo do fármaco em estudo devido a níveis de meta-hemoglobina superiores a 4%. A frequência e o número de efeitos secundários foram semelhantes nos dois grupos de estudo.

Nos doentes submetidos a cirurgia cardíaca, observa-se frequentemente um aumento da pressão arterial pulmonar, devido a vasoconstrição pulmonar. Ficou provado que o óxido nítrico inalado reduz seletivamente a resistência vascular pulmonar e diminui o aumento da pressão arterial pulmonar, podendo assim aumentar a fração de ejeção ventricular direita. Em contrapartida, estes efeitos levam a uma melhoria da circulação sanguínea e da oxigenação na circulação pulmonar.

No ensaio INOT27, 795 bebés de pré-termo com uma idade gestacional (GA) <29 semanas, e com insuficiência respiratória hipóxica, foram randomizados para administração de INOmax (n=395), numa dose de 5 ppm, ou de azoto (placebo n=400), iniciado nas primeiras 24 horas de vida, e tratados durante pelo menos 7 dias até 21 dias. O principal resultado dos objetivos de eficácia combinados de morte ou displasia broncopulmonar (DBP) às 36 semanas de GA, não foi significativamente diferente entre os grupos, mesmo com um ajustamento para a idade gestacional como uma covariada (p=0,40), ou com um peso à nascença como uma covariada (p=0,41). A ocorrência global de hemorragia intraventricular foi de 114 (28,9%) entre os doentes tratados com iNO, comparativamente a 91 (22,9%) entre os recém-nascidos do grupo de controlo. O número global de óbitos na semana 36 foi ligeiramente superior no grupo do iNO: 53/395 (13,4%), comparativamente com o grupo de controlo: 42/397 (10,6%). O ensaio INOT25, que estudou os efeitos do iNO em recém-nascidos de pré-termo hipóxicos, não demonstrou qualquer melhoria nos recém-nascidos vivos sem DBP. No entanto, neste estudo, não se observou qualquer diferença na incidência de IVH ou morte. O estudo BALLR1, que também avaliou os efeitos do iNO nos recém-nascidos de pré-termo, mas que iniciou o iNO aos 7 dias de vida, numa dose de 20 ppm, concluiu um aumento significativo de recém-nascidos vivos sem DBP (121), às 36 semanas de gestação (45% contra 95 (35,4%) p<0,028). Neste estudo não houve quaisquer sinais de aumento dos efeitos secundários.

O óxido nítrico reage quimicamente com o oxigénio para formar o dióxido de azoto.

O óxido nítrico tem um eletrão não emparelhado que torna a molécula reativa. No tecido biológico, o óxido nítrico pode formar peroxinitrito com o superóxido ( $O_2^-$ ), um composto instável que pode causar lesões tecidulares através de reações de oxidação-redução adicionais. Além disso, o óxido nítrico tem afinidade para as metaloproteínas e também pode reagir com os grupos SH das proteínas, dando origem a compostos de nitrosilo. Desconhece-se o significado clínico da reatividade química do óxido nítrico nos tecidos. Os estudos demonstram que o óxido nítrico apresenta efeitos de farmacodinâmica pulmonar em concentrações no interior das vias respiratórias a partir de 1 ppm.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com INOmax em todos os subgrupos da população pediátrica nos casos de hipertensão pulmonar persistente e outras doenças cardiopulmonares. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do óxido nítrico foi estudada em adultos. O óxido nítrico é absorvido por via sistémica após inalação. A maior parte atravessa o leito capilar pulmonar, onde se combina com a hemoglobina, com uma saturação de oxigénio de 60% a 100%. Neste nível de saturação de oxigénio, o óxido nítrico combina-se principalmente com a oxi-hemoglobina, para produzir meta-hemoglobina e nitrato. Com uma saturação baixa de oxigénio, o óxido nítrico pode combinar-se com a desoxi-hemoglobina para formar temporariamente a nitrosil-hemoglobina, que é convertida em óxidos de azoto e em meta-hemoglobina, após exposição ao oxigénio. No sistema pulmonar, o óxido nítrico pode combinar-se com o oxigénio e com a água, para produzir, respetivamente, dióxido de azoto e nitrito, que interagem com a oxi-hemoglobina, para produzir meta-hemoglobina e nitrato. Portanto, os produtos finais do óxido nítrico que entram na circulação sistémica são predominantemente a meta-hemoglobina e o nitrato.

A distribuição da meta-hemoglobina foi investigada em função do tempo e da concentração de exposição ao óxido nítrico, em recém-nascidos 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 permaneceram inferiores a 1% no grupo do placebo e nos grupos de 5 ppm e de 20 ppm de INOmax, mas atingiram aproximadamente 5% no grupo de 80 ppm de INOmax. Foram atingidos níveis de meta-hemoglobina superiores a 7% apenas em doentes a receberem 80 ppm, os quais correspondem a 35% do grupo. O tempo médio para atingir a concentração máxima de meta-hemoglobina foi de  $10 \pm 9$  (DP) horas (média 8 horas) nestes 13 doentes; porém, um doente só excedeu 7% após 40 horas.

Identificou-se o nitrato como o metabolito predominante do óxido nítrico excretado na urina, correspondendo a mais de 70% da dose inalada de óxido nítrico. O nitrato é depurado do plasma pelos rins, em taxas próximas da taxa de filtração glomerular.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Apenas foram observados efeitos em estudos não clínicos, com exposições consideradas suficientemente acima da exposição humana máxima, o que indica pouca relevância para o uso clínico.

A toxicidade aguda está relacionada com a anoxia resultante de níveis aumentados de meta-hemoglobina.

O óxido nítrico é genotóxico em alguns sistemas de teste. Não foram encontradas provas de um eventual efeito carcinogénico, provocado pela inalação do produto em caso de exposição até à dose recomendada (20 ppm), em ratos submetidos a uma exposição de 20 h/dia, até um período de dois anos. Não foram avaliadas as exposições a doses mais elevadas.

Não foram realizados estudos de toxicidade na reprodução.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Azoto.

### **6.2 Incompatibilidades**

Na presença de oxigénio, o NO forma rapidamente NO<sub>2</sub> (ver secção 4.5).

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Devem ser seguidos todos os regulamentos relativos ao manuseamento de recipientes sob pressão.

Conserve os cilindros de gás no interior, em salas bem ventiladas, ou no exterior, em divisões ventiladas onde estejam protegidos da chuva e da luz direta do sol.

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

#### Conservação no departamento de farmácia

Os cilindros de gás devem ser conservados num local bem ventilado, limpo e fechado, para conservação apenas de gases medicinais. Neste local deve existir um recinto separado, exclusivamente para a conservação de cilindros de gás de óxido nítrico.



### Conservação no departamento médico

O cilindro de gás deve ser colocado num local equipado com o material apropriado, de modo a prender o cilindro de gás na vertical.

### Transporte de cilindros de gás

Os cilindros de gás devem ser transportados com o material apropriado, a fim de os proteger do risco de choques e quedas.

Durante as transferências no hospital, ou entre hospitais, de doentes tratados com INOmax, os cilindros de gás devem ser guardados cuidadosamente numa posição estável, de modo a serem mantidos na vertical e evitar riscos de queda ou de modificação intempestiva da saída do gás. Deve também ser prestada uma atenção especial a que o regulador da pressão esteja bem apertado, a fim de evitar riscos de falhas acidentais.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tamanhos dos recipientes:

Um cilindro de gás, em alumínio, com 2 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual) em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela standard da válvula.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 2 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela de válvula, equipada com um dispositivo de medição INOmeter.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 10 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela standard de válvula.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 10 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela de válvula, equipada com um dispositivo de medição INOmeter.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Instruções de utilização/manipulação de INOmax

Ao ligar o cilindro de INOmax ao sistema saída do gás, certifique-se sempre de que a concentração do gás do cilindro corresponde à concentração para a qual o sistema está configurado.

A fim de evitar qualquer acidente, as seguintes instruções devem ser totalmente respeitadas.

- o bom estado do material deve ser inspecionado antes da utilização
- os cilindros de gás devem ser guardados cuidadosamente, numa posição estável, de modo a evitar uma queda intempestiva
- A válvula deve estar totalmente aberta quando em uso, mas não deve ser aberta com violência
- uma válvula defeituosa não deve ser utilizada nem reparada. Devolver ao distribuidor/fabricante
- um cilindro de gás cuja válvula não esteja protegida com uma tampa ou um invólucro não deve ser utilizado
- deve ser utilizada uma conexão específica, com uma rosca de 30 mm, concebida para uso médico, em conformidade com a ISO 5145, e um regulador de pressão que admita uma pressão igual a pelo menos 1,5 da pressão máxima de funcionamento (155 bar) do cilindro de gás
- o regulador da pressão deve ser purgado com uma mistura de óxido nítrico e azoto, antes de cada nova utilização, a fim de impedir a inalação de NO<sub>2</sub>

- o regulador da pressão não deve ser apertado com um alicate, porque pode ocasionar risco de esmagamento da junta

Todo o equipamento, incluindo conectores, tubos e circuitos, utilizados para o fornecimento de óxido nítrico devem ser fabricados em materiais compatíveis com o gás. Do ponto de vista da corrosão, o sistema de abastecimento pode ser dividido em duas zonas: 1) Desde a válvula do cilindro de gás até ao humidificador (gás seco) e 2) Desde o humidificador até à saída (gás húmido, que pode conter NO<sub>2</sub>). Os ensaios demonstram que as misturas de óxido nítrico seco podem ser utilizadas com a maioria dos materiais. No entanto, a presença de dióxido de nitrogénio e humidade cria uma atmosfera agressiva. Entre os materiais de construção metálicos, apenas pode ser recomendado o aço inoxidável. Os polímeros testados e que podem ser utilizados em sistemas de administração de óxido nítrico incluem o polietileno (PE) e o polipropileno (PP). A borracha butílica, a poliamida e o poliuretano não devem ser utilizados. O politrifluorocloroetileno (PCTFE), o copolímero de hexafluorpropileno-vinilideno e o poli-tetrafluoretileno foram utilizados extensivamente com óxido nítrico puro e outros gases corrosivos. Foram considerados tão inertes que não foram necessários testes.

É proibida a instalação de um sistema de tubagens de óxido nítrico com uma central de abastecimento de cilindros de gás, rede fixa e unidades terminais.

Geralmente não é necessário evacuar o excesso de gás, mas a qualidade do ar ambiente do local de trabalho deve ser tida em consideração e as concentrações residuais de NO ou NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> não devem exceder os limites de exposição ocupacional nacionais estabelecidos. A exposição acidental do pessoal do hospital ao INOmax tem sido associada a reações adversas (ver secção 4.8).

Os cilindros equipados com uma manivela standard de válvula não podem ser utilizados com o sistema de saída INOmax DSIR.

#### Instruções de eliminação do cilindro de gás

Quando o cilindro de gás estiver vazio, não deve ser deitado fora. Os cilindros de gás vazios são recolhidos pelo fornecedor.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suécia

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

EU/1/001/194/003, EU/1/001/194/004

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

Data da primeira autorização: 01/08/2001

Data da última renovação: 01/06/2006

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/AAAA

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet, no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO USO SEGURO E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Linde France  
Zone Industrielle de Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
78440 Porcheville  
França

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Relatórios Periódicos de Segurança (RPS):

O titular da autorização de introdução no mercado deve submeter relatórios periódicos de segurança deste produto de acordo com os requisitos definidos na lista europeia de datas de referência (Lista EURD) sob o artigo 107c(7) da directiva 2001/83/CE e publicada na Internet no portal europeu dos medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO USO SEGURO E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### **Medidas de minimização do risco adicionais:**

Antes do lançamento da nova indicação do produto em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar o conteúdo e o formato do material didático com a autoridade nacional competente.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá também garantir que, no lançamento da nova indicação, todos os Profissionais de Saúde que se prevê virem a utilizar e/ou prescrever INOmax como parte do tratamento da hipertensão pulmonar peri- ou pós-cirúrgica, em

adultos e recém-nascidos, crianças de tenra idade, crianças mais velhas e adolescentes, com idades entre os 0 e os 17 anos, devido a cirurgia cardíaca, dispõem do respetivo pacote didático.

O pacote didático deve conter o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo do Doente para INOmax.
- Material didático para Profissionais de Saúde.

O material didático deve conter informação sobre os elementos chave seguintes:

- Risco do efeito paradoxal e precauções a tomar quando da interrupção da terapêutica
- Risco de interrupção repentina da terapêutica com INOmax em caso de falha grave do sistema de libertação e como preveni-lo
- Monitorização dos níveis de meta-hemoglobina
- Monitorização da formação de NO<sub>2</sub>
- Risco potencial de hemorragia e perturbações hemostáticas
- Potenciais riscos se INOmax for utilizado em concomitância com outros vasodilatadores com efeito sobre os sistemas da guanosina monofosfato cíclica (cGMP) ou adenosina monofosfato cíclica (cAMP)

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Cilindro de gás de 2 litros

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

INOmax 400 ppm mol/mol, gás medicinal comprimido.  
Óxido nítrico.

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Óxido nítrico (NO), 400 ppm mol/mol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também azoto.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO****Gás medicinal comprimido**

Um cilindro de gás de 2 litros, cheio a uma pressão absoluta de 155 bar contém 307 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15°C.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via endotraqueopulmonar.

Antes de usar o produto, consulte o folheto informativo.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Certifique-se de que os pais ou tutor(es) leram e compreenderam as indicações e precauções apresentadas no folheto informativo, antes da administração ao bebé.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Devem ser seguidos todos os regulamentos relativos ao manuseamento de recipientes sob pressão.

Guarde os cilindros de gás na posição vertical, em zonas bem ventiladas.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Não deite fora cilindros de gás vazios ou parcialmente utilizados. Todos os cilindros de gás devem ser devolvidos ao fornecedor, para eliminação.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/194/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR HUMANOS**

Não aplicável.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Cilindro de gás de 10 litros

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

INOMax 400 ppm mol/mol, gás medicinal comprimido.  
Óxido nítrico.

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Óxido nítrico (NO), 400 ppm mol/mol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém azoto.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Gás medicinal comprimido.

Um cilindro de gás de 10 litros cheio a uma pressão absoluta de 155 bares, contém 1535 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15°C.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via endotraqueopulmonar.

Antes de usar o produto, consulte o folheto informativo.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Certifique-se de que os pais ou tutor(es) leram e compreenderam as indicações e precauções apresentadas no folheto informativo, antes da administração ao bebé.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Devem ser seguidos todos os regulamentos relativos ao manuseamento de recipientes sob pressão.

Guarde na posição vertical em zonas bem ventiladas.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Não deite fora cilindros de gás vazios ou parcialmente utilizados. Todos os cilindros de gás devem ser devolvidos ao fornecedor, para eliminação.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/194/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR HUMANOS

Não aplicável.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Cilindro de gás de 2 litros

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

INOMax 800 ppm mol/mol, gás medicinal comprimido.  
Óxido nítrico.

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Óxido nítrico (NO), 800 ppm mol/mol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também azoto.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO****Gás medicinal comprimido**

Um cilindro de gás de 2 litros, cheio a uma pressão absoluta de 155 bar contém 307 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15°C.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via endotraqueopulmonar.

Antes de usar o produto, consulte o folheto informativo.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Certifique-se de que os pais ou tutor(es) leram e compreenderam as indicações e precauções apresentadas no folheto informativo, antes da administração ao bebé.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Devem ser seguidos todos os regulamentos relativos ao manuseamento de recipientes sob pressão.

Guarde os cilindros de gás na posição vertical, em zonas bem ventiladas.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Não deite fora cilindros de gás vazios ou parcialmente utilizados. Todos os cilindros de gás devem ser devolvidos ao fornecedor, para eliminação.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/194/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.



18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR HUMANOS

Não aplicável.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Cilindro de gás de 10 litros**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

INOMax 800 ppm mol/mol, gás medicinal comprimido.  
Óxido nítrico.

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Óxido nítrico (NO), 800 ppm mol/mol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém azoto.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**Gás medicinal comprimido.**

Um cilindro de gás de 10 litros cheio a uma pressão absoluta de 155 bares, contém 1535 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15°C.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via endotraqueopulmonar.

Antes de usar o produto, consulte o folheto informativo.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Certifique-se de que os pais ou tutor(es) leram e compreenderam as indicações e precauções apresentadas no folheto informativo, antes da administração ao bebé.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Devem ser seguidos todos os regulamentos relativos ao manuseamento de recipientes sob pressão.

Guarde na posição vertical em zonas bem ventiladas.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Não deite fora cilindros de gás vazios ou parcialmente utilizados. Todos os cilindros de gás devem ser devolvidos ao fornecedor, para eliminação.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/194/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR HUMANOS

Não aplicável.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **INOmax 400 ppm mol/mol, gás medicinal comprimido** Óxido nítrico

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informações importantes para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é INOmax e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar INOmax
3. Como utilizar INOmax
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar INOmax
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é INOmax e para que é utilizado**

INOmax contém óxido nítrico, um gás utilizado para o tratamento de:

- recém-nascidos com insuficiência respiratória associada a alta pressão sanguínea nos pulmões, situação conhecida por insuficiência respiratória hipóxica. Quando inalada, esta mistura de gás pode melhorar o fluxo de sangue através dos pulmões, o que pode contribuir para aumentar a quantidade de oxigénio que chega ao sangue do bebé.
- recém-nascidos, bebés, crianças e adolescentes, com idades entre 0 e 17 anos, e adultos com hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca. Esta mistura de gás pode melhorar a função cardíaca e aumentar o fluxo sanguíneo através dos pulmões, o que pode contribuir para aumentar a quantidade de oxigénio que chega ao sangue.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar INOmax**

##### **Não utilize INOmax:**

- Se você (como o doente) ou se o seu filho (como o doente) tem alergia (hipersensibilidade) ao óxido nítrico ou a qualquer dos componentes de INOmax (ver secção 6 “Outras Informações”, que inclui a lista de componentes).
- Se lhe tiverem dito que você (como o doente) ou o seu filho (como o doente) têm qualquer anomalia circulatória cardíaca.

##### **Advertências e precauções**

O óxido nítrico inalado pode nem sempre ser eficaz, pelo que podem ser consideradas necessárias para si ou para o seu filho outros tratamentos.

O óxido nítrico inalado pode influenciar a capacidade de transporte de oxigénio pelo sangue. Esta situação pode ser controlada através da colheita e análise de amostras de sangue e, se necessário, a dose de óxido nítrico inalado deverá ser reduzida.

O óxido nítrico pode reagir com o oxigénio, formando dióxido de nitrogénio, que pode causar irritação das vias respiratórias. O seu médico, ou o médico do seu filho, deverá proceder ao controlo do dióxido

de nitrogénio e, no caso de os valores estarem elevados, a terapêutica com INOmax deverá ser ajustada, diminuindo em conformidade.

O óxido nítrico inalado pode ter influência, embora ligeira, sobre as plaquetas (componentes que contribuem para a coagulação do sangue), devendo ser dada especial atenção a quaisquer sinais de sangramento (hemorragia) e/ou hematoma. Se observar quaisquer sinais ou sintomas que possam estar associados a hemorragia, deve informar de imediato o médico.

Não foi comprovado qualquer efeito do óxido nítrico inalado nos recém-nascidos com malformação do diafragma incompleto, deficiência designada por “hérnia diafragmática congénita”.

Nos recém-nascidos com malformações cardíacas específicas, a que os médicos chamam “deficiências cardíacas congénitas”, o óxido nítrico inalado pode causar um agravamento da função circulatória.

### **Crianças**

INOmax não deve ser utilizado em bebés prematuros cuja idade gestacional seja menor que 34 semanas.

### **Outros medicamentos e INOmax**

O médico irá decidir quando tratá-lo a si ou ao seu filho com INOmax e outros medicamentos, e irá vigiar cuidadosamente o tratamento.

Diga ao seu médico se você (como o doente) ou o seu filho (como o doente) estão a tomar, ou tomaram ou utilizaram recentemente quaisquer outros medicamentos, incluindo cremes, injeções ou medicamentos de venda livre.

Alguns medicamentos podem afetar a capacidade do sangue para transportar oxigénio. Estes incluem a prilocaína (um anestésico local utilizado para o alívio das dores associadas a processos minimamente dolorosos, como suturações, pequenas cirurgias ou alguns métodos de diagnóstico) ou o trinitrato de gliceril (utilizado no tratamento da angina de peito). Cabe ao seu médico verificar se o sangue consegue transportar oxigénio suficiente enquanto está a tomar estes medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

A utilização de INOmax não é recomendável durante a gravidez e a amamentação. Antes do tratamento com INOmax, diga ao seu médico se está grávida, se pensa engravidar, ou está a amamentar.

Antes de tomar qualquer medicamento, peça o conselho do seu médico ou farmacêutico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é relevante.

### **INOmax contém Nitrogénio**

## **3. Como utilizar INOmax**

O seu médico decidirá a dose correta de INOmax e administrará INOmax para os seus pulmões ou para os pulmões do seu filho, através de um sistema concebido para libertar este gás. Este sistema de libertação assegurará que é libertada a quantidade correta de óxido nítrico, através da diluição de INOmax numa mistura de oxigénio/ar, imediatamente antes da administração.

Para sua segurança e do seu filho, os sistemas destinados à administração de INOmax estão equipados com dispositivos que medem constantemente a quantidade de óxido nítrico, de oxigênio e de dióxido de azoto (um químico que se forma quando o óxido nítrico e o oxigênio se misturam) e chegam aos pulmões.

O seu médico decidirá durante quanto tempo você ou o seu filho devem seguir a terapêutica com INOmax.

INOmax deve ser administrado numa dose de 10 a 20 ppm (partes por milhão, de gás inalado por si ou pelo seu filho) (dose máxima de 20 ppm nas crianças e de 40 ppm nos adultos). Deverá procurar encontrar a dose mínima eficaz. A terapêutica é geralmente necessária durante cerca de 4 dias nos recém-nascidos com insuficiência pulmonar associada a pressão pulmonar elevada. Nas crianças e adultos com pressão pulmonar elevada, associada a cirurgia cardíaca, INOmax é geralmente administrado durante 24 a 48 horas. No entanto, a terapêutica com INOmax poderá prolongar-se por mais tempo.

### **Se voce ou o seu bebé receberam mais INOmax do que deveria**

Uma dose excessiva de óxido nítrico inalado pode ter influência sobre a capacidade do sangue do seu bebé para transportar oxigênio, o que poderá ser controlado através da colheita e análise de amostras de sangue e, se necessário, da diminuição da dose de INOmax, podendo ainda ser considerada a administração de medicamentos, como vitamina C, azul de metileno, ou eventualmente uma transfusão de sangue, a fim de aumentar a capacidade do sangue para transportar oxigênio.

### **Se parou de utilizar INOmax**

O tratamento com INOmax não deverá ser interrompido subitamente. Sabe-se que ocorre uma pressão sanguínea baixa, ou um aumento da reativação da pressão nos pulmões se o tratamento com INOmax for interrompido subitamente, sem primeiro ir diminuindo a dose administrada.

No final do tratamento, o médico deverá reduzir lentamente a quantidade de INOmax administrada a si ou ao seu filho, de modo a que a circulação nos pulmões se possa ajustar ao oxigênio/ar sem INOmax. Assim, poderá demorar um dia ou dois até que você ou o seu filho possam abandonar a terapêutica com INOmax.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O médico deverá examiná-lo cuidadosamente a si ou ao seu filho quanto a todos os efeitos secundários.

A ocorrência de efeitos secundários associados à terapêutica com INOmax é muito comum (*afeta mais do que 1 utilizador em cada 10*). Estes incluem:

- Baixa contagem de plaquetas,

Os efeitos secundários frequentes (*afetam mais do que 1 utilizador em cada 100*) associados à terapêutica com INOmax incluem:

- pressão sanguínea baixa, falta de ar nos pulmões ou colapso dos pulmões.

Os efeitos secundários que podem ser observados, mas com pouca frequência (*afetam entre 1 utilizador em cada 100 e 1 em cada mil*) são:

- Aumento da metahemoglobina com a conseqüente diminuição da capacidade de transporte de oxigênio.



Os efeitos secundários que podem ser observados, mas cuja frequência se desconhece (*a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis*) são:

- Bradicardia (baixa frequência cardíaca) ou quantidade demasiado baixa de oxigénio no sangue (dessaturação do oxigénio/hipoxémia), devido a interrupção demasiado rápida do tratamento..
- Dores de cabeça, tonturas, garganta seca ou dificuldade respiratória após a exposição accidental do ar ambiente ao óxido nítrico (p. ex. fuga do equipamento ou cilindro). .

O pessoal deve ser informado diretamente no caso de alguém sentir dores de cabeça quando se encontra na proximidade do seu filho enquanto este recebe INOmax.

Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, mesmo depois de você ou o seu filho terem alta do hospital, informe o seu médico.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#); Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar INOmax**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

A terapêutica com INOmax deve apenas ser utilizada e manuseada por pessoal hospitalar.

- Os cilindros de INOmax devem ser guardados em local seguro, de modo a evitar quedas e potenciais danos.
- INOmax deve apenas ser utilizado e administrado por pessoal especialmente treinado para a sua utilização e manuseamento.

Devem ser seguidos todos os regulamentos relativos ao manuseamento de cilindros de gás sob pressão.

A conservação é controlada pelos especialistas do hospital. Conserve os cilindros de gás em salas bem ventiladas, ou em divisões ventiladas, onde estejam protegidos da chuva e da luz direta do sol.

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

#### *Conservação no departamento farmacêutico*

Os cilindros de gás devem ser conservados num local arejado, limpo e fechado, apenas para conservação de gás medicinal. Dentro deste local, deve dedicar-se um espaço especial para a conservação dos cilindros de gás de óxido nítrico.

#### *Conservação no departamento médico*

O cilindro de gás deve ser colocado num local equipado com material adequado, por forma a manter o cilindro na vertical.

Quando o cilindro de gás estiver vazio, não o deite fora. Os cilindros de gás vazios devem ser recolhidos pelo fornecedor.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de INOmax**

A substância ativa de INOmax é o óxido nítrico, numa dose de 400 ppm/mol. Um cilindro de gás de 2 litros, cheio a uma pressão absoluta de 155 bares, contém 307 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15 °C.

Um cilindro de gás de 10 litros, cheio a uma pressão absoluta de 155 bares, contém 1535 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15 °C.

O outro componente é azoto.

### **Qual o aspeto de INOmax e conteúdo da embalagem**

Gás medicinal comprimido.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 2 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual) em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela standard da válvula.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 2 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela de válvula, equipada com um dispositivo de medição INOmeter.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 10 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela standard de válvula.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 10 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela de válvula, equipada com um dispositivo de medição INOmeter.

INOmax está disponível em cilindros de alumínio, contendo 2 e 10 litros de gás.

### **Titular de Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:**

#### *Titular de Autorização de Introdução no Mercado*

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suécia

#### *Fabricante*

Linde France  
Z.I. Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
78440 Porcheville  
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Linde Gas Belgium N.V.  
Borsbeeksebrug 34  
B - 2600 Antwerpen  
Tél/Tel.: +32 70 233 826  
info.healthcare.be@linde.com

**България**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Швеция  
Tel: +46 8 7311000  
healthcare.se@linde.com

**Česká republika**

Linde Gas a.s.  
U Technoplynu 1324  
CZ - 198 00 Praha 9  
Tel: +420 800 121 121  
info.cz@linde.com

**Danmark**

Linde Gas A/S  
Lautruphøj 2-6  
DK - 2750 Ballerup  
Tlf: + 45 70 104 103  
healthcare.dk@linde.com

**Deutschland**

Linde GmbH  
Seitnerstraße 70  
D - 82049 Pullach  
Tel: +49 89 31001 0  
medgas@linde.com

**Eesti**

AS Linde Gas  
Valukoja 8  
EE - 11415 Tallinn  
Tel: +372 650 4500  
linde.ee@linde.com

**Ελλάδα**

ΛΙΝΤΕ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝ ΕΠΕ  
Θέση Τρύπιο Λιθάρι  
EL – 19600 Μάνδρα Αττικής  
Τηλ: +30 211-1045500-510  
healthcare.gr@linde.com

**España**

Linde Gas España, S.A.U.  
Camino de Liria, s/n  
E - 46530 Puzol (Valencia)  
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462

**Lietuva**

Linde Gas UAB  
Didlaukio g. 69  
LT - 08300 Vilnius  
Tel.: +370 2787787  
administracija.lt@linde.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Linde Gas Belgium N.V.  
Borsbeeksebrug 34  
B - 2600 Antwerpen  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel.: +32 70 233 826  
info.healthcare.be@linde.com

**Magyarország**

Linde Gáz Magyarország Zrt.  
Illatos út 11/A.  
H - 1097 Budapest  
Tel.: +36 30 349 2237  
tunde.bencze@linde.com

**Malta**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
I-Isvezja  
Tel: +46 8 7311000  
healthcare.se@linde.com

**Nederland**

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.  
De Keten 7  
NL - 5651 GJ Eindhoven  
Tel: +31 40 282 58 25  
info.healthcare.nl@linde.com

**Norge**

Linde Gas AS  
Postboks 13 Nydalen  
N - 0409 Oslo  
Tlf. +47 81559095  
healthcare.no@linde.com

**Österreich**

Linde Gas GmbH  
Modcenterstr.17/ Objekt 2/1.OG  
A - 1110 Wien  
Tel: +43(0)50.4273-2200  
healthcare.at@linde.com

**Polska**

Linde Gaz Polska Sp. z o.o.  
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17  
PL - 31-864 Krakow  
Tel.: +48 (65) 511 89 30

lindehealthcare.spain@linde.com

### **France**

Linde France - Activité médicale - Linde  
Healthcare  
Z.I. Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
F - 78440 Porcheville  
Tél:+33 810 421 000  
infotherapies@linde.com

### **Hrvatska**

GTG plin d.o.o.  
Kalinovac 2/a  
47000 Karlovac  
Tel. +385 47 609 200  
info.hr@gtg-plin.com

### **Ireland**

BOC Ltd.  
Forge, 43 Church Street West  
Woking, Surrey, GU21 6HT - UK  
Tel: 0800 917 4024  
ukcsc@inotherapy.co.uk

### **Ísland**

Linde Gas ehf  
Breiðhöfða 11  
IS - 110 Reykjavík  
Sími: + 354 577 3030  
healthcare.is@linde.com

### **Italia**

LINDE MEDICALE S.r.L  
Via Guido Rossa 3  
I - 20004 Arluno (MI)  
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

### **Κύπρος**

Linde Hadjikyriakos Gas Ltd  
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος  
CY - Λευκωσία, Κύπρος.  
Τηλ. +357-22482330  
info.cy@linde.com

### **Latvija**

Linde Gas SIA  
Katrīnas iela 5  
Rīga, LV-1045  
Tel: +371 67023900  
ksc.lv@linde.com

dzialania.niepozadane.pl@linde.com

### **Portugal**

Linde Portugal, Lda.  
Av. Infante D. Henrique Lotes 21-24  
P - 1800-217 Lisboa  
Tel: + 351 218 310 420  
linde.portugal@linde.com

### **România**

Linde Gaz România SRL  
str. Avram Imbroane nr. 9  
Timisoara 300136 - RO  
Tel: +40 256 300 700  
healthcare.ro@linde.com

### **Slovenija**

GTG plin d.o.o.  
Bukovžlak 65/b  
SI - 3000 CELJE  
Tel: + 386 (0)3 42 60 746  
prodaja@gtg-plin.com

### **Slovenská republika**

Linde Gas s.r.o.  
Tuhovská 3  
SK - 831 06 Bratislava  
Tel: +421 2 49 10 25 16  
healthcare.sk@linde.com

### **Suomi/Finland**

Oy Linde Gas Ab  
Itsehallintokuja 6  
FI - 02600 Espoo  
Puh/Tel: + 358 10 2421  
hctilaus.fi@linde.com

### **Sverige**

Linde Gas AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Tel: + 46 8 7311800  
healthcare.se@linde.com

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

BOC Ltd.  
Forge, 43 Church Street West  
Woking, Surrey, GU21 6HT - UK  
Tel: 0800 917 4024  
ukcsc@inotherapy.co.uk

**Este folheto foi revisto pela última vez em: MM/AAAA**

**Outras fontes de informação**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **INOmax 800 ppm mol/mol, gás medicinal comprimido** Óxido nítrico

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informações importantes para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é INOmax e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar INOmax
3. Como utilizar INOmax
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar INOmax
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é INOmax e para que é utilizado**

INOmax contém óxido nítrico, um gás utilizado para o tratamento de:

- recém-nascidos com insuficiência respiratória associada a alta pressão sanguínea nos pulmões, situação conhecida por insuficiência respiratória hipóxica. Quando inalada, esta mistura de gás pode melhorar o fluxo de sangue através dos pulmões, o que pode contribuir para aumentar a quantidade de oxigénio que chega ao sangue.
- recém-nascidos, bebés, crianças e adolescentes, com idades entre 0 e 17 anos, e adultos com hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca. Esta mistura de gás pode melhorar a função cardíaca e aumentar o fluxo sanguíneo através dos pulmões, o que pode contribuir para aumentar a quantidade de oxigénio que chega ao sangue.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar INOmax**

##### **Não utilize INOmax:**

- Se você (como o doente) ou se o seu filho (como o doente) tem alergia (hipersensibilidade) ao óxido nítrico ou a qualquer dos componentes de INOmax (ver secção 6 “Outras Informações”, que inclui a lista de componentes).
- Se lhe tiverem dito que você (como o doente) ou o seu filho (como o doente) têm qualquer anomalia circulatória cardíaca.

##### **Advertências e precauções**

O óxido nítrico inalado pode nem sempre ser eficaz, pelo que podem ser consideradas necessárias para si ou para o seu filho outros tratamentos.

O óxido nítrico inalado pode influenciar a capacidade de transporte de oxigénio pelo sangue. Esta situação pode ser controlada através da colheita e análise de amostras de sangue e, se necessário, a dose de óxido nítrico inalado deverá ser reduzida.

O óxido nítrico pode reagir com o oxigénio, formando dióxido de nitrogénio, que pode causar irritação das vias respiratórias. O seu médico, ou o médico do seu filho, deverá proceder ao controlo do dióxido

de nitrogénio e, no caso de os valores estarem elevados, a terapêutica com INOmax deverá ser ajustada, diminuindo em conformidade.

O óxido nítrico inalado pode ter influência, embora ligeira, sobre as plaquetas (componentes que contribuem para a coagulação do sangue), devendo ser dada especial atenção a quaisquer sinais de sangramento (hemorragia) e/ou hematoma. Se observar quaisquer sinais ou sintomas que possam estar associados a hemorragia, deve informar de imediato o médico.

Não foi comprovado qualquer efeito do óxido nítrico inalado nos recém-nascidos com malformação do diafragma incompleto, deficiência designada por “hérnia diafragmática congénita”.

Nos recém-nascidos com malformações cardíacas específicas, a que os médicos chamam “deficiências cardíacas congénitas”, o óxido nítrico inalado pode causar um agravamento da função circulatória.

### **Crianças**

INOmax não deve ser utilizado em bebés prematuros cuja idade gestacional seja menor que 34 semanas.

### **Outros medicamentos e INOmax**

O médico irá decidir quando tratá-lo a si ou ao seu filho com INOmax e outros medicamentos, e irá vigiar cuidadosamente o tratamento.

Diga ao seu médico se você (como o doente) ou o seu filho (como o doente) estão a tomar, ou tomaram ou utilizaram recentemente quaisquer outros medicamentos, incluindo cremes, injeções ou medicamentos de venda livre.

Alguns medicamentos podem afetar a capacidade do sangue para transportar oxigénio. Estes incluem a prilocaína (um anestésico local utilizado para o alívio das dores associadas a processos minimamente dolorosos, como suturações, pequenas cirurgias ou alguns métodos de diagnóstico) ou o trinitrato de gliceril (utilizado no tratamento da angina de peito). Cabe ao seu médico verificar se o sangue consegue transportar oxigénio suficiente enquanto está a tomar estes medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

A utilização de INOmax não é recomendável durante a gravidez e a amamentação. Antes do tratamento com INOmax, diga ao seu médico se está grávida, se pensa engravidar, ou está a amamentar.

Antes de tomar qualquer medicamento, peça o conselho do seu médico ou farmacêutico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é relevante.

### **INOmax contém Nitrogénio**

## **3. Como utilizar INOmax**

O seu médico decidirá a dose correta de INOmax e administrará INOmax para os seus pulmões ou para os pulmões do seu filho, através de um sistema concebido para libertar este gás. Este sistema de libertação assegurará que é libertada a quantidade correta de óxido nítrico, através da diluição de INOmax numa mistura de oxigénio/ar, imediatamente antes da administração.

Para sua segurança e do seu filho, os sistemas destinados à administração de INOmax estão equipados com dispositivos que medem constantemente a quantidade de óxido nítrico, de oxigênio e de dióxido de azoto (um químico que se forma quando o óxido nítrico e o oxigênio se misturam) e chegam aos pulmões.

O seu médico decidirá durante quanto tempo você ou o seu filho devem seguir a terapêutica com INOmax.

INOmax deve ser administrado numa dose de 10 a 20 ppm (partes por milhão, de gás inalado por si ou pelo seu filho) (dose máxima de 20 ppm nas crianças e de 40 ppm nos adultos). Deverá procurar encontrar a dose mínima eficaz. A terapêutica é geralmente necessária durante cerca de 4 dias nos recém-nascidos com insuficiência pulmonar associada a pressão pulmonar elevada. Nas crianças e adultos com pressão pulmonar elevada, associada a cirurgia cardíaca, INOmax é geralmente administrado durante 24 a 48 horas. No entanto, a terapêutica com INOmax poderá prolongar-se por mais tempo.

### **Se voce ou o seu bebé receberam mais INOmax do que deveria**

Uma dose excessiva de óxido nítrico inalado pode ter influência sobre a capacidade do sangue do seu bebé para transportar oxigênio, o que poderá ser controlado através da colheita e análise de amostras de sangue e, se necessário, da redução da dose de INOmax, podendo ainda ser considerada a administração de medicamentos, como vitamina C, azul de metileno, ou eventualmente uma transfusão de sangue, a fim de aumentar a capacidade do sangue para transportar oxigênio.

### **Se parou de utilizar INOmax**

O tratamento com INOmax não deverá ser interrompido subitamente. Sabe-se que ocorre uma pressão sanguínea baixa, ou um aumento da reativação da pressão nos pulmões se o tratamento com INOmax for interrompido subitamente, sem primeiro ir diminuindo a dose administrada.

No final do tratamento, o médico deverá reduzir lentamente a quantidade de INOmax administrada a si ou ao seu filho, de modo a que a circulação nos pulmões se possa ajustar ao oxigênio/ar sem INOmax. Assim, poderá demorar um dia ou dois até que você ou o seu filho possam abandonar a terapêutica com INOmax.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.. O médico deverá examiná-lo cuidadosamente a si ou ao seu filho quanto a todos os efeitos secundários.

A ocorrência de efeitos secundários associados à terapêutica com INOmax é muito comum (*afeta mais do que 1 utilizador em cada 10*). Estes incluem:

- Baixa contagem de plaquetas

Os efeitos secundários frequentes (*afetam mais do que 1 utilizador em cada 100*) associados à terapêutica com INOmax incluem:

- pressão sanguínea baixa, falta de ar nos pulmões ou colapso dos pulmões .

Os efeitos secundários que podem ser observados, mas com pouca frequência (*afetam entre 1 utilizador em cada 100 e 1 em cada mil*) são:

- Aumento da metahemoglobina com a conseqüente diminuição da capacidade de transporte de oxigênio.



Os efeitos secundários que podem ser observados, mas cuja frequência se desconhece (*a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis*):

Bradicárdia (baixa frequência cardíaca) ou e quantidade demasiado baixa de oxigénio no sangue (dessaturação do oxigénio/hipoxémia), devido a interrupção demasiado rápida do tratamento.

- Dores de cabeça, tonturas, garganta seca ou dificuldade respiratória após a exposição accidental do ar ambiente ao óxido nítrico (p. ex., fuga do equipamento ou cilindro).

O pessoal deve ser informado diretamente no caso de alguém sentir dores de cabeça quando se encontra na proximidade do seu filho enquanto este recebe INOmax.

Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, mesmo depois de você ou o seu filho terem alta do hospital, informe o seu médico.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#); Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar INOmax**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

A terapêutica com INOmax deve apenas ser utilizada e manuseada por pessoal hospitalar.

- Os cilindros de INOmax devem ser guardados em local seguro, de modo a evitar quedas e potenciais danos.
- INOmax deve apenas ser utilizado e administrado por pessoal especialmente treinado para a sua utilização e manuseamento.

Devem ser seguidos todos os regulamentos relativos ao manuseamento de cilindros de gás sob pressão.

A conservação é controlada pelos especialistas do hospital. Conserve os cilindros de gás em salas bem ventiladas, ou em divisões ventiladas, onde estejam protegidos da chuva e da luz direta do sol.

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

#### *Conservação no departamento farmacêutico*

Os cilindros de gás devem ser conservados num local arejado, limpo e fechado, apenas para conservação de gás medicinal. Dentro deste local, deve dedicar-se um espaço especial para a conservação dos cilindros de gás de óxido nítrico.

#### *Conservação no departamento médico*

O cilindro de gás deve ser colocado num local equipado com material adequado, por forma a manter o cilindro na vertical.

Quando o cilindro de gás estiver vazio, não o deite fora. Os cilindros de gás vazios devem ser recolhidos pelo fornecedor.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de INOmax**

A substância ativa de INOmax é o óxido nítrico, numa dose de 800 ppm/mol. Um cilindro de gás de 2 litros, cheio a uma pressão absoluta de 155 bares, contém 307 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15 °C.

Um cilindro de gás de 10 litros, cheio a uma pressão absoluta de 155 bares, contém 1535 litros de gás sob uma pressão de 1 bar a 15 °C.

O outro componente é azoto.

### **Qual o aspeto de INOmax e conteúdo da embalagem**

Gás medicinal comprimido.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 2 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual) em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela standard da válvula.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 2 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela de válvula, equipada com um dispositivo de medição INOmeter.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 10 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela standard de válvula.

Um cilindro de gás, em alumínio, com 10 litros de capacidade (identificado pela coloração verde-água da ogiva e o corpo branco) cheio a uma pressão de 155 bar, equipado com uma válvula de pressão positiva (residual), em aço inoxidável, com um conector de saída específico e uma manivela de válvula, equipada com um dispositivo de medição INOmeter.

INOmax está disponível em cilindros de alumínio, contendo 2 e 10 litros de gás.

### **Titular de Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:**

#### *Titular de Autorização de Introdução no Mercado*

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suécia

#### *Fabricante*

Linde France  
Z.I. Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
78440 Porcheville  
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Linde Gas Belgium N.V.  
Borsbeeksebrug 34  
B - 2600 Antwerpen  
Tél/Tel.: +32 70 233 826  
info.healthcare.be@linde.com

**България**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Швеция  
Tel: +46 8 7311000  
healthcare.se@linde.com

**Česká republika**

Linde Gas a.s.  
U Technoplynu 1324  
CZ - 198 00 Praha 9  
Tel: +420 800 121 121  
info.cz@linde.com

**Danmark**

Linde Gas A/S  
Lautruphøj 2-6  
DK - 2750 Ballerup  
Tlf: + 45 70 104 103  
healthcare.dk@linde.com

**Deutschland**

Linde GmbH  
Seitnerstraße 70  
D - 82049 Pullach  
Tel: +49 89 31001 0  
medgas@linde.com

**Eesti**

AS Linde Gas  
Valukoja 8  
EE - 11415 Tallinn  
Tel: +372 650 4500  
linde.ee@linde.com

**Ελλάδα**

ΛΙΝΤΕ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝ ΕΠΕ  
Θέση Τρύπιο Λιθάρι  
EL - 19600 Μάνδρα Αττικής  
Τηλ: +30 211-1045500-510  
healthcare.gr@linde.com

**España**

Linde Gas España, S.A.U.  
Camino de Liria, s/n  
E - 46530 Puzol (Valencia)  
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462  
lindehealthcare.spain@linde.com

**Lietuva**

Linde Gas UAB  
Didlaukio g. 69  
LT - 08300 Vilnius  
Tel.: +370 2787787  
administracija.lt@linde.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Linde Gas Belgium N.V.  
Borsbeeksebrug 34  
B - 2600 Antwerpen  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel.: +32 70 233 826  
info.healthcare.be@linde.com

**Magyarország**

Linde Gáz Magyarország Zrt.  
Illatos út 11/A.  
H - 1097 Budapest  
Tel.: +36 30 349 2237  
tunde.bencze@linde.com

**Malta**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
I-Isvezja  
Tel: +46 8 7311000  
healthcare.se@linde.com

**Nederland**

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.  
De Keten 7  
NL - 5651 GJ Eindhoven  
Tel: +31 40 282 58 25  
info.healthcare.nl@linde.com

**Norge**

Linde Gas AS  
Postboks 13 Nydalen  
N - 0409 Oslo  
Tlf. +47 81559095  
healthcare.no@linde.com

**Österreich**

Linde Gas GmbH  
Modcenterstr.17/ Objekt 2/1.OG  
A - 1110 Wien  
Tel: +43(0)50.4273-2200  
healthcare.at@linde.com

**Polska**

Linde Gaz Polska Sp. z o.o.  
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17  
PL - 31-864 Krakow  
Tel.: +48 (65) 511 89 30  
dzialania.niepozadane.pl@linde.com

**France**

Linde France - Activité médicale - Linde  
Healthcare  
Z.I. Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
F - 78440 Porcheville  
Tél: +33 810 421 000  
infotherapies@linde.com

**Hrvatska**

GTG plin d.o.o.  
Kalinovac 2/a  
47000 Karlovac  
Tel. +385 47 609 200  
info.hr@gtg-plin.com

**Ireland**

BOC Ltd.  
Forge, 43 Church Street West  
Woking, Surrey, GU21 6HT - UK  
Tel: 0800 917 4024  
ukcsc@inotherapy.co.uk

**Ísland**

Linde Gas ehf  
Breiðhöfða 11  
IS - 110 Reykjavík  
Sími: + 354 577 3030  
healthcare.is@linde.com

**Italia**

LINDE MEDICALE S.r.L  
Via Guido Rossa 3  
I - 20004 Arluno (MI)  
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

**Κύπρος**

Linde Hadjikyriakos Gas Ltd  
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος  
CY - Λευκωσία, Κύπρος.  
Τηλ. +357-22482330  
info.cy@linde.com

**Latvija**

Linde Gas SIA  
Katrīnas iela 5  
Rīga, LV-1045  
Tel: +371 67023900  
ksc.lv@linde.com

**Portugal**

Linde Portugal, Lda.  
Av. Infante D. Henrique Lotes 21-24  
P - 1800-217 Lisboa  
Tel: + 351 218 310 420  
linde.portugal@linde.com

**România**

Linde Gaz România SRL  
str. Avram Imbroane nr. 9  
Timisoara 300136 - RO  
Tel: +40 256 300 700  
healthcare.ro@linde.com

**Slovenija**

GTG plin d.o.o.  
Bukovžlak 65/b  
SI - 3000 CELJE  
Tel: + 386 (0)3 42 60 746  
prodaja@gtg-plin.com

**Slovenská republika**

Linde Gas s.r.o.  
Tuhovská 3  
SK - 831 06 Bratislava  
Tel: +421 2 49 10 25 16  
healthcare.sk@linde.com

**Suomi/Finland**

Oy Linde Gas Ab  
Itsehallintokuja 6  
FI - 02600 Espoo  
Puh/Tel: + 358 10 2421  
hctilaus.fi@linde.com

**Sverige**

Linde Gas AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Tel: + 46 8 7311800  
healthcare.se@linde.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

BOC Ltd.  
Forge, 43 Church Street West  
Woking, Surrey, GU21 6HT - UK  
Tel: 0800 917 4024  
ukcsc@inotherapy.co.uk

**Este folheto foi revisto pela última vez em: MM/AAAA**

**Outras fontes de informação**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.