

ANEXO I

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mistura NO 500 ppm
Óxido nítrico (NO)

2. FORMA FARMACÊUTICA

Gás medicinal comprimido.

3. CONCENTRAÇÃO

500 ppm mol/mol gás medicinal comprimido

3. APRESENTAÇÕES

Cilindro de gás, em alumínio, com 29 litros de capacidade (identificado pela coloração bege e verde-emblema na ogiva e o corpo em alumínio sem pintura) cheio a uma pressão de 140 bar, equipado com válvula em aço inoxidável.

Cilindro de gás, em alumínio, com 29 litros de capacidade (identificado pela coloração bege e verde-emblema na ogiva e o corpo em alumínio sem pintura) cheio a uma pressão de 140 bar, equipado com válvula em aço inoxidável, equipada com regulador de pressão integrado e com um conector de saída específico.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

NÃO DEVE SER UTILIZADO EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS CUJA IDADE GESTACIONAL SEJA MENOR QUE 34 SEMANAS.

5. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Óxido nítrico (NO) 500 ppm mol/mol.

Um cilindro de gás de 29 litros, cheio a uma pressão de 140 bar, contém 4 m3 ou 4000 L de gás sob pressão de 1 bar a 15°C. O outro componente/excipientes é o Nitrogênio (N₂) (qsp).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Óxido nítrico (NO) é um gás medicinal utilizado para o tratamento de:

- recém-nascidos com insuficiência respiratória associada a alta pressão sanguínea nos pulmões, situação conhecida por insuficiência respiratória hipóxica.
- recém-nascidos, bebês, crianças e adolescentes, com idades entre 0 e 17 anos, e adultos com hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Quando inalada, esta mistura de gás pode melhorar o fluxo de sangue através dos pulmões, o que pode contribuir para aumentar a quantidade de oxigênio que chega ao sangue do bebê. 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 oxigênio que chega ao sangue.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você (como paciente) ou se o seu filho (como paciente) tem alergia (hipersensibilidade) ao óxido nítrico ou a qualquer um dos componentes (excipientes) de Óxido nítrico (NO).

Se você (como paciente) ou o seu filho (como paciente) têm qualquer anomalia circulatória cardíaca.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções

O óxido nítrico inalado pode nem sempre ser eficaz, por isso podem ser considerados necessários outros tratamentos.

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

O óxido nítrico pode reagir com o oxigênio, formando dióxido de nitrogênio, que pode causar irritação das vias respiratórias. O seu médico, ou o médico do seu filho, deverá proceder o controle do dióxido de nitrogênio e, no caso de os valores estarem elevados, a terapêutica com Óxido nítrico (NO) deverá ser ajustada, diminuindo conforme orientação médica.

O óxido nítrico inalado pode ter influência 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 ao médico.

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

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

Foram comunicados casos de retenção de líquido nos pulmões com óxido nítrico em pacientes com doença causada por estreitamento ou bloqueio de uma veia nos pulmões. Se você (enquanto paciente) ou o seu filho (enquanto paciente) sentir falta de ar ou dificuldades em respirar, contacte imediatamente o médico.

Crianças

Óxido nítrico (NO) não deve ser utilizado em bebês prematuros cuja idade gestacional seja menor que 34 semanas.

Outros medicamentos e Óxido nítrico (NO)

O médico irá decidir quando tratá-lo ou ao seu filho com Óxido nítrico (NO) e outros medicamentos, e irá vigiar cuidadosamente o tratamento.

Diga ao seu médico se você (como paciente) ou o seu filho (como paciente) estão tomando, 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 oxigênio. 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 oxigênio suficiente enquanto você está tomando ou tomou estes medicamentos.

Gravidez e amamentação

A utilização de Óxido nítrico (NO) não é recomendável durante a gravidez e a amamentação. Antes do tratamento com Óxido nítrico (NO), diga ao seu médico se está grávida, se pensa em engravidar, ou amamentando.

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

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não relevante.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Manter este medicamento fora do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo.

A terapêutica com Óxido nítrico (NO) deve apenas ser utilizada e manuseada por pessoal autorizado do hospital.

- Os cilindros de Óxido nítrico (NO) devem ser guardados em local seguro, de modo a evitar quedas e potenciais danos.
- Óxido nítrico (NO) 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/locais bem ventilados, 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 do hospital: 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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O seu médico decidirá a dose correta de Óxido nítrico (NO) e administrará Óxido nítrico (NO) para você ou para o seu filho, através de um sistema concebido para liberar este gás. Este sistema de liberação assegurará a quantidade correta de óxido nítrico, através da diluição de Óxido nítrico (NO) numa mistura de oxigénio/ar, imediatamente antes da administração.

Para sua segurança e do seu filho, os sistemas destinados à administração de Óxido nítrico (NO) estão equipados com dispositivos que medem constantemente a quantidade de óxido nítrico, de oxigénio e de dióxido de nitrogénio (uma substância química que se forma quando o óxido nítrico e o oxigénio se misturam) e chegam aos pulmões.

O seu médico decidirá durante quanto tempo você ou o seu filho devem seguir a terapêutica com Óxido nítrico (NO).

Óxido nítrico (NO) 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, Óxido nítrico (NO) é geralmente administrado durante 24 a 48 horas. No entanto, a terapêutica com Óxido nítrico (NO) poderá prolongar-se por mais tempo, conforme orientação médica.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

O tratamento com Óxido nítrico (NO) 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 Óxido nítrico (NO) for interrompido subitamente, sem primeiro ir diminuindo a dose administrada.

No final do tratamento, o médico deverá reduzir lentamente a quantidade de Óxido nítrico (NO) administrada, de modo que a circulação nos pulmões possa se ajustar ao oxigénio/ar sem Óxido nítrico (NO).

Assim, poderá demorar um dia ou dois até que você ou o seu filho possam interromper a terapêutica com Óxido nítrico (NO).

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos adversos, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A ocorrência de efeitos adversos associados à terapêutica com Óxido nítrico (NO) é muito comum (afeta mais do que 1 paciente em cada 10). Estes incluem: Baixa contagem de plaquetas, os efeitos adversos frequentes (afetam mais do que 1 paciente em cada 100) associados à terapêutica com Óxido nítrico (NO) incluem: pressão sanguínea baixa, falta de ar nos pulmões ou colapso dos pulmões. Os efeitos adversos que podem ser observados, mas com pouca frequência (afetam entre 1 paciente em cada 100 e 1 em cada mil) são: Aumento da metahemoglobina com a consequente diminuição da capacidade de transporte de oxigênio.

Os efeitos adversos 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 muito baixa de oxigênio no sangue (dessaturação do oxigênio/hipoxemia), devido a interrupção muito rápida do tratamento.
- Dores de cabeça, tonturas, garganta seca ou dificuldade respiratória após a exposição acidental do ar ambiente ao óxido nítrico (p. ex. fuga do produto do equipamento ou cilindro).

Os responsáveis pela administração do produto deve ser informado diretamente no caso de alguém sentir dores de cabeça quando quem acompanha o paciente enquanto este recebe Óxido nítrico (NO).

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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Uma dose excessiva de óxido nítrico inalado pode ter influência sobre a capacidade do sangue do seu filho para transportar oxigênio, o que poderá ser controlado através da análise de amostras de sangue e, se necessário, da diminuição da dose de Óxido nítrico (NO), 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.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001 (Disque-Intoxicação da Anvisa), se você precisar de mais orientações.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

wmpa03601 Form 131
Bula - Óxido Nítrico Medicinal - NO 500 ppm - Rev 00 - 06/2026

1. INDICAÇÕES

Óxido nítrico (NO), associado a ventilação assistida e a outras substâncias ativas, está indicado:

- para o tratamento de recém-nascidos ≥ 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Óxido nítrico (NO) foi estudada em recém-nascidos a 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 O₂ 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 extracorporeal (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 acompanhamento 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 a termo e quase termo, com insuficiência respiratória hipóxica e sem hipoplasia pulmonar, para receber Óxido nítrico (NO) (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 Óxido nítrico (NO) comparativamente ao grupo de controlo (31% contra 57%, p<0,001). O grupo de Óxido nítrico (NO) tinha melhorado significativamente a oxigenação, conforme medida pela PaO₂, OI, e o gradiente alveolar-arterial (p<0,001 para todos os parâmetros). Dos 97 pacientes tratados com Óxido nítrico (NO), 2 (2%) foram retirados do grupo do fármaco em estudo devido a níveis de metahemoglobina superiores a 4%. A frequência e o número de efeitos secundários foram semelhantes nos dois grupos de estudo.

Nos pacientes 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 recém-nascidos pré-termo com uma idade gestacional (GA) <29 semanas, e com insuficiência respiratória hipóxica, foram randomizados para administração de Óxido nítrico (NO) (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 NO, comparativamente a 91 (22,9%) entre os recém-nascidos do grupo de controle. O número global de óbitos na semana 36 foi ligeiramente superior no grupo do NO: 53/395 (13,4%), comparativamente com o grupo de controle: 42/397 (10,6%). O ensaio INOT25, que estudou os efeitos do NO em recém-nascidos 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 NO nos recém-nascidos pré-termo, mas que iniciou o NO 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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. Óxido nítrico (NO) parece aumentar a pressão parcial do oxigénio arterial (PaO₂), 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, Óxido nítrico (NO) pode melhorar a oxigenação (conforme indicado pelos aumentos significativos da PaO₂).

O óxido nítrico reage quimicamente com o oxigénio para formar o dióxido de nitrogénio. O óxido nítrico tem um eletrón não emparelhado que torna a molécula reativa. No tecido biológico, o óxido nítrico pode formar peroxinitrito com o superóxido (O₂⁻), 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 Óxido nítrico (NO) em todos os subgrupos da população pediátrica nos casos de hipertensão pulmonar persistente e outras doenças cardiopulmonares. Ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR para informação sobre utilização pediátrica.

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 desoxihemoglobina 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 metahemoglobina 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 Óxido nítrico (NO), mas atingiram aproximadamente 5% no grupo de 80 ppm de Óxido nítrico (NO). 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 ± 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.

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 metahemoglobina.

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.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Recém-nascidos dependentes de um *shunt* direito-esquerdo, ou esquerdo-direito significativo, de sangue.

Este medicamento é contra-indicado para uso por recém-nascidos prematuros cuja idade gestacional seja menor que 34 semanas.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Resposta inadequada

Se for considerado que a resposta clínica é inadequada após 4 a 6 horas do início de Óxido nítrico (NO), deve considerar-se o seguinte:

Para os pacientes que devem ser encaminhados para outro hospital, e a fim de evitar o agravamento da doença pela interrupção abrupta de Óxido nítrico (NO), 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 pacientes com hérnia diafragmática congênita.

O tratamento com óxido nítrico inalado pode agravar a insuficiência cardíaca numa situação de *shunt* esquerdo-direito devido a uma vasodilatação pulmonar não desejada causada pelo óxido nítrico inalado, resultando num aumento ainda maior da hiperperfusão 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 pacientes 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 pacientes 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 Óxido nítrico (NO) não deve ser interrompida abruptamente, pois pode resultar num aumento da pressão arterial pulmonar (PAP) e/ou no agravamento da oxigenação sanguínea (PaO₂). A deterioração na oxigenação e a elevação da PAP podem também ocorrer em recém-nascidos, sem qualquer resposta aparente a Óxido nítrico (NO). 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 pacientes para outras instalações, para tratamento adicional, que precisam de continuar a terapêutica com óxido nítrico por inalação. O médico deve ter acesso, junto ao paciente, 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 metahemoglobina e o nitrato. As concentrações sanguíneas de meta-hemoglobina devem ser monitoradas, conforme item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Formação de NO₂

O NO₂ forma-se rapidamente em misturas gasosas contendo óxido nítrico e O₂, e o óxido nítrico pode causar inflamação e lesões das vias respiratórias. A dose de óxido nítrico deve ser reduzida se a concentração de dióxido de nitrogénio 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 controle regular da hemostase e a medição do tempo de hemorragia é recomendado durante a administração de Óxido nítrico (NO) durante mais de 24 horas nos pacientes com anomalias plaquetárias funcionais ou quantitativas, baixo fator de coagulação ou submetidos a terapêutica com anticoagulantes.

Doença pulmonar veno-oclusiva

Foram comunicados casos de edema pulmonar potencialmente fatal com óxido nítrico quando utilizado em doentes com doença pulmonar veno-oclusiva. Por conseguinte, a possibilidade de uma doença venooclusiva deve ser avaliada cuidadosamente caso ocorram sinais de edema pulmonar após a administração de óxido nítrico a doentes com hipertensão pulmonar. Se for confirmada, o tratamento deve ser descontinuado.

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. Óxido nítrico (NO) não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação. Não foram realizados estudos de fertilidade

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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 Óxido nítrico (NO) no risco de desenvolvimento de meta-hemoglobinemia com substâncias dadoras de óxido nítrico, incluindo o nitroprusseto de sódio e a nitroglicerina. Óxido nítrico (NO) 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 de forma oral, parentérica ou tópica, pode provocar meta-hemoglobinemia. Deve ser utilizada com precaução quando Óxido nítrico (NO) 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

nitrogênio (NO₂) é a principal substância formada e pode causar inflamação e danos nas vias respiratórias. Existem igualmente dados animais que sugerem uma maior suscetibilidade às infeções das vias respiratórias, após exposição a baixos níveis de NO₂. Durante o tratamento com óxido nítrico, a concentração de NO₂ deve ser < 0,5 ppm na gama posológica < 20 ppm de óxido nítrico. Se, em qualquer altura, a concentração de NO₂ exceder 1 ppm, a dose de óxido nítrico deve ser imediatamente reduzida. Ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR para informações sobre a monitorização do NO₂.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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 dentro do hospital, ou entre hospitais, de pacientes tratados com Óxido nítrico (NO), 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-se também ter certeza que o regulador da pressão esteja bem apertado, a fim de evitar riscos de falhas acidentais.

Instruções de utilização/manipulação de Óxido nítrico (NO)

Ao ligar o cilindro de Óxido nítrico (NO) 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 (140 bar) do cilindro de gás
- o regulador da pressão deve ser purgado com uma mistura de óxido nítrico e nitrogênio, antes de cada nova utilização, a fim de impedir a inalação de NO₂
- 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 até o umidificador (gás seco) e 2) Desde o umidificador até a saída (gás húmido, que pode conter NO₂). 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 nitrogênio e umidade 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 polítrifluorocloroetileno (PCTFE), o copolímero de hexafluoropropileno 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 tubulação 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 NO₂/NO_x não devem exceder os limites de exposição ocupacional nacionais estabelecidos. A exposição acidental do pessoal do hospital ao Óxido nítrico (NO) tem sido associada a reações adversas.

Os cilindros equipados com uma manivela standard de válvula não podem ser utilizados no sistema de saída Óxido nítrico (NO) DSIR.

Instruções de eliminação do cilindro de gás

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido (HPPRN)

A prescrição do óxido nítrico deve ser supervisionada por um médico experiente em cuidados intensivos de neonatologia que tenham recebido formação adequada na utilização de sistemas de liberação de óxido nítrico. Óxido nítrico (NO) apenas deve ser administrado conforme prescrito por um neonatologista.

Óxido nítrico (NO) deve ser utilizado em recém-nascidos ventilados que necessitem de suporte > 24 horas. Óxido nítrico (NO) apenas deve ser utilizado depois do 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 que tenha recebido formação adequada na utilização de um sistema de liberação de óxido nítrico. Óxido nítrico (NO) deve ser administrado apenas conforme prescrito por um anestesiolologista ou um médico especializado em cuidados intensivos.

Posologia

Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido (HPPRN)

A dose máxima recomendada de Óxido nítrico (NO) 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 FiO₂ (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 Óxido nítrico (NO). 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 item 5.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Desmame

As tentativas de desmame de Óxido nítrico (NO) 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 Óxido nítrico (NO) a 1 ppm, a FiO₂ deve ser aumentada em 10%, o Óxido nítrico (NO) deve ser interrompido, e o recém-nascido monitorizado regularmente

para detecção de sinais de hipoxemia. Se a oxigenação cair > 20%, a terapêutica com Óxido nítrico (NO) deve ser reiniciada na dose de 5 ppm e há que reconsiderar a interrupção da terapêutica com Óxido nítrico (NO) após 12 a 24 horas. Os bebés que não consigam desmamar Óxido nítrico (NO) ao fim de 4 dias devem ser submetidos a um diagnóstico rigoroso para outras doenças.

Hipertensão pulmonar associada a cirurgia cardíaca

Óxido nítrico (NO) deve apenas ser utilizado após o suporte de manutenção ter sido otimizado. Em ensaios clínicos, Óxido nítrico (NO) tem sido administrado como complemento de outros regimes terapêuticos padrão, no período peri-operatório, incluindo com inotrópicos e vasoactivadores. Óxido nítrico (NO) 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 na faixa etária 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.

Deve-se realizar a descontinuação do tratamento, caso não ocorram quaisquer efeitos fisiológicos benéficos 30 minutos após o início da terapêutica.

O tratamento pode ser iniciado em qualquer momento 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 Óxido nítrico (NO) 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 paciente se encontra estável com uma dose baixa de Óxido nítrico (NO).

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 Óxido nítrico (NO) em bebés prematuros, com menos de 34 semanas de gestação, não foi ainda estabelecida. Os dados atualmente disponíveis estão descritos no item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, embora não possa ser feita qualquer recomendação ou estabelecida qualquer posologia.

Modo de administração

Para utilização endotraqueopulmonar.

O óxido nítrico é administrado ao paciente 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 liberação deve fornecer uma concentração constante de Óxido nítrico (NO) inalado, independentemente do ventilador. Utilizando um ventilador neonatal de fluxo contínuo, esta pode ser obtida perfusionando um fluxo baixo de Óxido nítrico (NO) 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 Óxido nítrico (NO) inalado deve ser determinada continuamente na extensão inspiratória do circuito próximo do paciente. As concentrações de dióxido de azoto (NO₂) e FiO₂ devem ser determinadas também no mesmo local, utilizando equipamento de monitorização calibrado e aprovado (com marcação CE). Para segurança do paciente, devem ser regulados os alarmes apropriados para Óxido nítrico (NO) ($\pm$ 2 ppm da dose prescrita), NO₂ (1 ppm) e FiO₂ ($\pm$ 0,05). A pressão do cilindro de gás de Óxido nítrico (NO) 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 Óxido nítrico (NO) 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 energia 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 liberação.

O limite superior de exposição (exposição média) ao óxido nítrico para o pessoal, definida pela legislação do trabalhador, é

de 20 ppm durante 8 horas (25 mg/m³) no Brasil; o limite correspondente para o NO₂ é de 4 ppm (7 mg/m³).

Formação para 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 paciente.

Funcionamento

- Procedimento de verificação anterior à utilização (série de passos necessários imediatamente antes do início da terapêutica de cada paciente, de modo a garantir que o sistema esteja funcionando corretamente e esteja purgado de NO₂)
- Configuração do dispositivo para a concentração correta de óxido nítrico a ser administrado
- Configuração dos monitores de NO, NO₂, e O₂ para os limites de alarme superior e inferior
- Utilização do sistema manual de administração de reserva
- Procedimentos para troca de cilindros de gás e purga do sistema corretamente
- Alarmes de resolução de problemas
- Calibração dos monitores de NO, NO₂, e O₂
- 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 Óxido nítrico (NO), 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 Óxido nítrico (NO) 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 metahemoglobina 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 Óxido nítrico (NO). Se a fração de metahemoglobina subir para um nível que, potencialmente, possa comprometer a administração adequada de oxigénio, a dose de Óxido nítrico (NO) 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 paciente, deve utilizar-se o procedimento adequado para purgar o sistema de NO₂. A concentração de NO₂ deve ser mantida o mais baixo possível e deve ser sempre inferior a 0,5 ppm. Se o NO₂ for superior a 0,5 ppm, o sistema de administração deve ser inspecionado, a fim de verificar mal funcionamento. Se assim for, o analisador de NO₂ deve ser recalibrado e, se possível, o Óxido nítrico (NO) e/ou a FiO₂ devem ser

reduzidos. Se houver uma alteração inesperada da concentração de Óxido nítrico (NO), o sistema de administração deve ser inspecionado, a fim de verificar mal funcionamento e o analisador deve ser recalibrado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 Óxido nítrico (NO) 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 quanto 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.

Frequência de reações adversas

Abaixo estão as reações adversas (RA) reportadas com a utilização do Óxido nítrico (NO), 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 (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, ≥1/100), raras (≥1/10.000, ≥1/1.000), muito raras (<1/10.000), desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- Doenças do sangue e do sistema linfático, Muito frequente: Trombocitopenia^a, Pouco frequentes: Metahemo-globinemia^a.
- Cardiopatias, Desconhecidas: Bradicardia^b (após descontinuação abrupta da terapêutica).
- Vasculopatias, Frequentes: Hipotensão^{a,b,d}.
- Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino, Desconhecidas: Hipóxia^{b,d}, Dispneia^c, Desconforto torácico^c, Garganta seca^c.
- Doenças do sistema nervoso, Desconhecidas: Dores de cabeça^c, Tonturas^c.

- 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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose com Óxido nítrico (NO) manifesta-se por elevações da meta-hemoglobina e do NO₂. O NO₂ elevado pode causar uma lesão pulmonar aguda. As elevações da meta-hemoglobinemia reduzem a capacidade de liberação do oxigênio da circulação. Em estudos clínicos, os níveis de NO₂ > 3 ppm, ou os níveis de meta-hemoglobina > 7%, foram tratados reduzindo a dose ou interrompendo Óxido nítrico (NO).

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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 (Disque-Intoxicação da Anvisa), se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro XXXXXXXXX (nove dígitos iniciais, conforme DOU)

Registrado por: White Martins Gases Industriais Ltda. CNPJ: 35.820.448/0007-21, Rua Guianas, 80, PARTE, Campos Eliseos, Duque de Caxias-RJ, CEP 25225-170. **Fabricado e envasado por:** White Martins Gases Industriais Ltda. CNPJ: 35.820.448/0213-03 - Rua Iracema Lucas, 255 - Distrito Industrial Benedito Storani - Vinhedo/SP - CEP: 13288-172.

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.

Venda sob prescrição.

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 709-9000 ou www.whitemartins.com.br.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano).

**ESTA PÁGINA NÃO DEVE SER IMPRESSA, É APENAS PARA
CONTROLE DO HISTÓRICO DE VERSÕES.**

HISTÓRICO DE VERSÕES

Revisão	Data	Descrição das Alterações
00	12/06/2026	Elaboração da bula conforme: CD-29059 rev 03, resolução Anvisa RDC 47/2009 e suas alterações.