

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 PARTES**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE COMISIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
14 JUN 2012
N° Ref.: <u>MT 304213/12</u>
N° Registro: <u>F-14606/10</u>
Firma Profesional: <u>[Firma]</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INOMax (óxido nítrico) gas para inhalación****800 partes por millón (p.p.m.)****1. Composición cualitativa y cuantitativa**

INOMax es un gas para inhalación que contiene 800 p.p.m. de óxido nítrico (NO) y nitrógeno (N₂).

2. Datos Clínicos.**2.1 Indicaciones terapéuticas**

INOMax, junto con apoyo ventilatorio y otros principios activos apropiados, está indicado: En el tratamiento de neonatos de término y próximos a término (más de 34 semanas de gestación) que presentan falla respiratoria hipóxica asociada con hipertensión pulmonar (comprobada clínicamente o mediante ecocardiografía), con el fin de mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea.^{1,2}

Como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y post-operatoria en cirugía cardiaca en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0-17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación.

2.2 Posología y forma de administración**Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPP)**

El óxido nítrico para inhalación se ha estudiado en una población de neonatos (de hasta 14 días de edad). Su uso debe restringirse a aquellas unidades de neonatología que hayan recibido una capacitación adecuada en el uso de un sistema de administración de óxido nítrico.

Posología

INOMax debe usarse en recién nacidos sometidos a ventilación mecánica para los cuales se espere que hará falta el apoyo ventilatorio durante más de 24 horas. INOMax debe usarse únicamente después de haber optimizado el tratamiento de apoyo respiratorio. Otros tratamientos para maximizar la oxigenación son la optimización de la capacidad y presiones pulmonares y el reclutamiento pulmonar (uso de surfactante, ventilación de alta frecuencia y presión espiratoria final positiva). La seguridad y la eficacia del óxido nítrico inhalado han sido determinadas en una población que recibía otros tratamientos para la falla respiratoria hipóxica, como los vasodilatadores, los líquidos intravenosos, el bicarbonato y la ventilación mecánica.^{1,2}

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT304213/12

Reg. I.S.P. N° F-14606/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

La dosis máxima recomendada de INOmax es de 20 p.p.m y esta no debe excederse dado que el riesgo de metahemoglobinemia y niveles elevados de NO₂ aumenta significativamente cuando INOmax se administra a dosis superiores a las 20 p.p.m. ^{1,2,3}

La dosis debe reducirse a 5 p.p.m. lo antes posible y dentro de las 4 a 24 horas del comienzo del tratamiento, siempre que la oxigenación arterial sea adecuada a esta dosis reducida. El tratamiento con óxido nítrico inhalado debe mantenerse a una dosis de 5 p.p.m. hasta que la oxigenación del neonato mejore hasta una FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno) menor de 0,60. Ver la sección *Suspensión gradual del tratamiento*. ^{1,4}

El tratamiento puede mantenerse durante un máximo de 14 días o hasta que la desaturación de oxígeno subyacente se haya resuelto y el neonato este en condiciones de que se le suspenda el tratamiento con INOmax. ²

La duración del tratamiento es variable, pero normalmente es inferior a cuatro días. En caso de ausencia de respuesta al óxido nítrico inhalado, sírvase leer la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso: interrupción del tratamiento*. ¹

Hipertensión pulmonar asociada con cirugía cardíaca.

La prescripción del óxido nítrico debe ser supervisada por un médico experto en anestesia cardiotorácica y en cuidados intensivos. La prescripción se limitara a las unidades cardiotorácicas que hayan recibido una formación adecuada en el uso de sistemas de suministro de óxido nítrico. Solo se administrará INOmax de acuerdo con la prescripción de un médico anestesista o de cuidados intensivos.

Posología

INOmax solo se usará después de haber sido optimizado el tratamiento conservador. En los ensayos clínicos INOmax se ha administrado junto con otras pautas de tratamiento convencionales en el entorno perioperatorio, incluidos medicamentos inotrópicos y vasoactivos. INOmax debe administrarse bajo estrecha vigilancia de los parámetros hemodinámicos y la oxigenación.

Recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes entre 0-17 años.

La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 10 ppm de gas inhalado. Esta dosis puede aumentarse hasta 20 ppm, si la dosis mínima no ha producido suficientes efectos clínicos. Debe administrarse la dosis eficaz mínima para, a continuación, reducir esta dosis lentamente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuada a esta dosis.

Los datos clínicos que apoyan la dosis sugerida para el intervalo de edad de 12-17 años son limitados.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm****Adultos**

La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 20 ppm de gas inhalado. Esta dosis puede aumentarse hasta 40 ppm si la dosis mínima no ha producido suficientes efectos clínicos. Debe administrarse la dosis eficaz mínima para, a continuación, reducirla lentamente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas a esta dosis inferior.

Los efectos del óxido nítrico inhalado son rápidos y a los 5-20 minutos ya se observa una reducción de la presión arterial pulmonar y una mejor oxigenación. En caso de respuesta insuficiente puede ajustarse la dosis después de 10 minutos como mínimo.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento si no hay efectos fisiológicos beneficiosos tras un tratamiento de prueba de 30 minutos.

El tratamiento puede iniciarse en cualquier momento del periodo perioperatorio para reducir la presión pulmonar. En los estudios clínicos, el tratamiento se inició a menudo antes de la separación de bypass cardiopulmonar. El óxido nítrico inhalado se ha llegado a administrar hasta durante 7 días en el periodo perioperatorio, aunque los periodos de tratamiento habituales son de 24 - 48 horas.

Suspensión gradual del tratamiento.

La suspensión de INOmax, ventilación mecánica y soporte inotrópico debe iniciarse tan pronto como la hemodinámica se haya estabilizado. Cuando se haya tomado la decisión de suspender el tratamiento con óxido nítrico inhalado, la dosis debe reducirse de una manera gradual a 1 p.p.m. por un periodo de entre 30 minutos y 1 hora con una estrecha observación de la presión sistémica y central. Si no hay cambios en la oxigenación durante la administración de INOmax a dosis de 1 p.p.m., la FiO2 deberá aumentarse en un 10%, se suspenderá INOmax y se vigilará estrechamente al neonato para detectar cualquier signo de hipoxemia. Si la oxigenación disminuye en más del 20%, deberá reiniciarse el tratamiento con INOmax a dosis de 5 p.p.m. y deberá contemplarse la posibilidad de suspenderlo de nuevo tras 12 a 24 horas. Los neonatos a los que no se les pueda suspender el INOmax tras 4 días deberán ser sometidos a una evaluación cuidadosa para diagnosticar otras enfermedades.^{1,4}

La suspensión demasiado rápida de la terapia con óxido nítrico inhalado conlleva el riesgo de un aumento de rebote en la presión de la arteria pulmonar con inestabilidad circulatoria posterior.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT304213/12

Reg. I.S.P. N° F-14606/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de INOmax en recién nacidos prematuros de menos de 34 semanas de gestación no ha sido aún establecida. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección *Propiedades farmacodinámicas*, aunque no es posible hacer recomendaciones o establecer una posología.

Durante la administración de INOmax debe monitorearse la PaO₂, la metahemoglobina y el N₂O. INOmax no debe suspenderse bruscamente. Ver la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*.^{1,2,3}

Forma de administración

Para uso endotraqueopulmonar.

El óxido nítrico se administra al paciente por medio de la ventilación mecánica, tras disolverlo en una mezcla de oxígeno y aire con un dispositivo de dispensación de óxido nítrico.

El dispositivo de dispensación debe proporcionar una concentración constante de INOmax inhalado, independientemente del respirador, y no debe ocasionar la generación de dióxido de nitrógeno excesivo. Con un respirador neonatal de flujo continuo, esto puede conseguirse inyectando un flujo bajo de INOmax en la rama inspiratoria del circuito del respirador. La ventilación por flujo intermitente para neonatos puede estar asociada con la aparición de picos en la concentración de óxido nítrico. Si se va a usar ventilación por flujo intermitente, el dispositivo de dispensación de óxido nítrico debe ser adecuado para evitar tales picos en la concentración de óxido nítrico.

La concentración de INOmax inspirada debe medirse continuamente en la zona proximal al paciente de la rama inspiratoria del circuito. La concentración de dióxido de nitrógeno (N₂O) y la FiO₂ deben medirse también en el mismo sitio mediante equipos de monitoreo calibrados, aprobados y provistos de alarmas. Por la seguridad del paciente, las alarmas pertinentes deben programarse para INOmax (± 2 p.p.m. de la dosis prescrita), N₂O (1 p.p.m.) y FiO₂ ($\pm 0,05$). La presión del cilindro de INOmax debe quedar a la vista, para permitir la sustitución oportuna del cilindro sin que se produzca una suspensión accidental del tratamiento, y debe disponerse de cilindros de respaldo para realizar dicha sustitución oportunamente. El tratamiento con INOmax debe estar disponible si se hace una ventilación manual, como por ejemplo en casos de succión, traslado del paciente y reanimación.

Para el caso de que se produzca una falla del sistema o haya una pérdida de corriente en el enchufe utilizado, debe disponerse de una batería de respaldo y de un dispositivo dispensador de óxido nítrico adicional. La corriente para el equipo de monitoreo debe ser independiente de la usada para el funcionamiento del dispositivo dispensador.

Monitoreo de la metahemoglobina y el dióxido de nitrógeno: la metahemoglobina y el dióxido de nitrógeno deben medirse dentro de 1 hora tras el inicio del tratamiento con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

INOMax, y periódicamente durante el tratamiento. Ver la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*.³

Capacitación para la administración: Debido al monitoreo requerido para la administración segura del tratamiento con INOMax, es necesario que el personal del hospital esté perfectamente capacitado en lo que respecta a la programación, uso, mantenimiento y resolución de problemas del dispositivo dispensador de óxido nítrico específico que se esté usando.

2.3 Contraindicaciones

INOMax no debe usarse para el tratamiento de neonatos de los que se sepa que dependen de un cortocircuito (*shunt*) sanguíneo derecho-izquierdo.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Respuesta Inadecuada.

Si se considera que la respuesta clínica es inadecuada pasadas 4 a 6 horas del inicio del tratamiento con INOMax, deberá contemplarse alguna de las acciones que se indican a continuación: en el caso de pacientes que van a ser enviados a otro hospital, y para prevenir un empeoramiento de su situación tras la suspensión brusca de INOMax, deberá garantizarse la disponibilidad del óxido nítrico durante el traslado. Si el deterioro persiste o no hay mejoría (definidos por criterios basados en las circunstancias del caso), deberá contemplarse la posibilidad de usar tratamientos de rescate, como por ejemplo la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), si se dispone de ella.

Poblaciones de pacientes especiales.

En los ensayos clínicos no se ha demostrado la eficacia del óxido nítrico inhalado en el tratamiento de pacientes con hernia diafrágica congénita.⁶

Insuficiencia cardíaca

El aumento de la precarga del lado izquierdo del corazón, que está asociado con la vasodilatación pulmonar conseguida con el óxido nítrico inhalado, puede ocasionar un empeoramiento de una disfunción preexistente del ventrículo izquierdo y podría generar una hipotensión sistémica. En pacientes de alto riesgo, antes de iniciar el tratamiento con óxido nítrico inhalado, deberá realizarse una evaluación de la función del ventrículo izquierdo, ya sea mediante ecocardiograma o mediante angiografía.

Interrupción del tratamiento.

La administración de INOMax no debe suspenderse bruscamente, ya que esto puede ocasionar un aumento en la presión de la arteria pulmonar (PAp) o el empeoramiento de la

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT304213/12

Reg. I.S.P. N° F-14606/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

oxigenación sanguínea (PaO₂). El deterioro de la oxigenación y el aumento de la PAP pueden aparecer también en neonatos que aparentemente no han respondido al INOmax. Suspenda o retire el tratamiento con precaución. En el caso de pacientes que son trasladados a otras instalaciones para recibir tratamientos adicionales y que necesitan seguir recibiendo el óxido nítrico inhalado, deberán tomarse las medidas necesarias para garantizar un suministro ininterrumpido de óxido nítrico inhalado durante el traslado. El médico deberá disponer, a pie de cama, de un dispositivo dispensador de óxido nítrico de reserva.

Tras la suspensión brusca del tratamiento con óxido nítrico inhalado se han descrito reacciones agudas de rebote (como por ejemplo aumento de la vasoconstricción pulmonar e hipoxemia) que condujeron a un paro cardiorrespiratorio. Deberá tratarse al paciente aumentando la FiO₂ y/o reiniciando el tratamiento con óxido nítrico inhalado. Si es posible, deberá continuarse administrando el óxido nítrico inhalado hasta que se haya resuelto la patología subyacente.

Metahemoglobinemia

Deberá monitorearse la concentración sanguínea de metahemoglobina, ya que el óxido nítrico para inhalación se absorbe sistémicamente y los productos finales del óxido nítrico que alcanza la circulación sistémica son principalmente metahemoglobina y nitrato.

La metahemoglobinemia aumenta con la dosis de óxido nítrico. No obstante, se ha observado la formación de metahemoglobina en cantidades superiores al 5% a pesar de que se estaban administrando concentraciones adecuadas de óxido nítrico.¹

Pasadas 1 a 2 horas del inicio del tratamiento con INOmax, el nivel de metahemoglobina debe medirse mediante un analizador que pueda distinguir confiablemente la hemoglobina fetal de la metahemoglobina, y deberán hacerse mediciones continuas durante las primeras 48 horas.³

Si los niveles de metahemoglobina son superiores al 2,5%, deberá disminuirse la dosis de INOmax.

Tras la suspensión o reducción del óxido nítrico, los niveles de metahemoglobina vuelven a las condiciones iniciales en un plazo de horas. Si los niveles de metahemoglobina no se resuelven tras la reducción de dosis o la suspensión del tratamiento, podrían estar justificadas otras medidas (ver la sección *Sobredosis*).^{1,3}

En los adultos sometidos a cirugía cardíaca debe medirse el nivel de metahemoglobina en el transcurso de una hora tras iniciar el tratamiento con INOmax. Si la fracción de metahemoglobina aumenta hasta un nivel que pueda comprometer el adecuado aporte de oxígeno, debe reducirse la dosis de INOmax y considerar la administración de medicamentos reductores tales como azul de metileno.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm*****Niveles aumentados de NO₂***

La dosis de óxido nítrico debe reducirse si la concentración de dióxido de nitrógeno (NO₂) supera las 0,5 p.p.m. El NO₂ se forma rápidamente en las mezclas gaseosas que contienen óxido nítrico y O₂, y por esta vía el óxido nítrico puede causar inflamación y daños en las vías respiratorias.

Inmediatamente antes de iniciar el tratamiento en cada paciente, deberá realizarse el procedimiento apropiado para purgar el NO₂ del sistema. La concentración de NO₂ debe mantenerse lo más baja posible (menos de 0,5 p.p.m.). Si el NO₂ supera las 0,5 p.p.m., deberá evaluarse un posible mal funcionamiento del dispositivo dispensador, deberá volver a calibrarse el analizador de NO₂ y deberá reducirse la dosis de INOMax y/o el FiO₂ si es posible. Si se produce algún cambio inesperado en la concentración de INOMax, deberá revisarse el dispositivo dispensador para ver si hay algo que funcione mal y deberá volver a calibrarse el analizador.³

Falla Cardíaca.

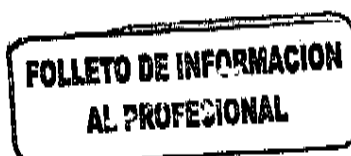
El óxido nítrico inhalado también debe ser utilizado con precaución en pacientes con la función ventricular izquierda afectada y presión capilar pulmonar (PCWP) basal elevada ya que puede existir mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (e.j., edema pulmonar).

El tratamiento con óxido nítrico inhalado puede agravar la insuficiencia cardíaca en situaciones de derivación sanguínea izquierda-derecha. Esto se debe a la vasodilatación pulmonar no deseada causada por el óxido nítrico inhalado, que provoca un mayor aumento de la hiperperfusión pulmonar pudiendo dar lugar, por tanto, a una insuficiencia cardíaca anterógrada o retrógrada. Por lo tanto, antes de administrar óxido nítrico, se recomienda realizar un cateterismo de la arteria pulmonar o un examen ecocardiográfico de la hemodinámica central. El óxido nítrico inhalado se debe utilizar con precaución en los pacientes con cardiopatía compleja, en los que es importante una presión alta de la arteria pulmonar para mantener la circulación.

Aumento del tiempo de sangrado (Efecto sobre plaquetas)

Los modelos animales han mostrado que el óxido nítrico puede alterar la hemostasia, lo que origina un aumento del tiempo de sangrado. Los datos obtenidos de seres humanos adultos son contradictorios, y no se ha observado ningún aumento de complicaciones hemorrágicas en los estudios controlados aleatorios que se han realizado en neonatos de término y próximos a término con falla respiratoria hipoxia.^{8,9}

Se recomienda realizar una monitorización periódica de la hemostasia así como una medición del tiempo de sangrado cuando se administra INOMax durante más de 24 horas a pacientes con anomalías plaquetarias funcionales cuantitativas, un factor de coagulación bajo o que están recibiendo tratamiento con anticoagulante.



Ref.: MT304213/12

Reg. I.S.P. N° F-14606/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

2.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones medicamentosas y, basándose en los datos disponibles, no puede descartarse una interacción clínicamente significativa con otros medicamentos usados para la falla respiratoria hipóxica. INOmax ha sido administrado con tolazolina, dopamina, dobutamina, corticoesteroides, surfactante y ventilación de alta frecuencia.

Aunque no hay datos para evaluar esta posibilidad, los compuestos que liberan óxido nítrico, como el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, podrían tener un efecto aditivo al de INOmax respecto al riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. Por lo tanto, hay un riesgo elevado de incrementar los niveles de metahemoglobina si INOmax se administra con otros medicamentos que cedan óxido nítrico (tales como la nitroglicerina o el nitroprusiato) o con otros compuestos que estén asociados con la formación de metahemoglobina (tales como las sulfonamidas). En la literatura se ha descrito específicamente un caso de asociación entre la prilocaina y un aumento del riesgo de metahemoglobinemia, principalmente en neonatos. Este riesgo se presenta tanto si los medicamentos se administran por vía oral, parenteral o tópicamente.¹⁰

El uso combinado con otros vasodilatadores (por ejemplo, sildenafil) no está ampliamente estudiado. Los datos disponibles sugieren la existencia de efectos aditivos sobre la circulación central, la presión arterial pulmonar y la función del ventrículo derecho. La combinación del óxido nítrico inhalado y otros vasodilatadores que actúan por los sistemas de GMPc o AMPc debe ser realizada con precaución

2.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de óxido nítrico en mujeres embarazadas.

No se conoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Se desconoce si el óxido nítrico se excreta en la leche humana.

No debe administrarse INOmax durante el embarazo o la lactancia.

No se han realizado estudios de fertilidad.

2.7 Reacciones Adversas.

Durante el tratamiento con INOmax pueden aparecer niveles elevados de metahemoglobina y dióxido de nitrógeno. Ver la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*.

En un estudio clínico (NINOS), los grupos de tratamiento fueron similares en lo que respecta a la incidencia y severidad de las hemorragias intracraneales, hemorragias de grado IV, leucomalacia periventricular, infarto cerebral, convulsiones que requirieron tratamiento anticonvulsivo, hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal.²

La tabla a continuación muestra algunos eventos adversos detectados en por lo menos el 5% de los pacientes que recibieron INOmax en el estudio CINRGI con una tasa > 5% y mayores que la tasa de eventos ocurridos en placebo. Ninguno de los eventos adversos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

detectados fue estadísticamente significativo cuando se compararon los pacientes que recibieron Oxido nítrico inhalado v/s los que recibieron placebo.⁴

Eventos adversos en el ensayo CINRGI		
Evento adverso	Placebo (n=89)	INOMax (n=97)
Hipotensión	9 (10%)	13 (13%)
Hipoxemia de rebote tras la suspensión	9 (10%)	12 (12%)
Atelectasia	8 (9%)	9 (9%)
Hematuria	5 (6%)	8 (8%)
Hiper glucemia	6 (7%)	8 (8%)
Sepsis	2 (2%)	7 (7%)
Bacteriemia o infección local	5 (6%)	13 (13%)
Estridor	3 (3%)	5 (5%)
Celulitis	0 (0%)	5 (5%)

Teniendo en cuenta todos los estudios controlados, no hubo pruebas de que el tratamiento tuviera efectos adversos en lo que respecta a rehospitalización, servicios médicos especiales, patología pulmonar o secuelas neurológicas.^{1,2,3}

Experiencia postcomercialización: A continuación se indican algunos eventos adversos documentados a partir de la vigilancia postcomercialización. Éstos no se habían indicado anteriormente en el presente documento. Dada la naturaleza de los datos de vigilancia postcomercialización que se reportan espontáneamente, resulta imposible determinar la incidencia real de tales eventos o establecer categóricamente su relación causal con el fármaco. La lista está ordenada alfabéticamente: dolores de cabeza asociados con la exposición ambiental al INOMax por parte del personal del hospital; edema pulmonar en pacientes con síndrome de CREST,¹¹ errores de dosificación asociados con el dispositivo dispensador; hipotensión e hipoxemia asociada con la suspensión brusca del fármaco; aumento de la presión arterial pulmonar.

2.8 Sobredosis

La sobredosis de INOMax se manifestará por la elevación de la metahemoglobina y el N02. La elevación del N02 puede provocar una lesión pulmonar aguda. El aumento de la metahemoglobinemia reduce la capacidad de distribución de oxígeno de la sangre. En los estudios clínicos, los niveles de N02 mayores de 3 p.p.m. o los niveles de metahemoglobina superiores al 7% fueron tratados mediante la reducción de la dosis de INOMax o mediante su suspensión.^{2,3}

La metahemoglobinemia que no se resuelve después de la reducción o suspensión del tratamiento puede tratarse con vitamina C intravenosa, azul de metileno intravenoso o transfusión sanguínea, dependiendo de la situación clínica.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT304213/12

Reg. I.S.P. N° F-14606/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

3. Propiedades farmacológicas

El óxido nítrico es un compuesto producido por muchas células del organismo. Relaja el músculo liso vascular mediante la unión al grupo hemo de la guanilato ciclasa citosólica, activando la guanilato ciclasa y aumentando los niveles intracelulares de guanosina 3',5'-monofosfato, lo cual da lugar a la vasodilatación.¹²

3.1 Propiedades farmacodinámicas

El óxido nítrico, la sustancia activa de INOmax, es un vasodilatador pulmonar. Cuando es inhalado, el óxido nítrico dilata selectivamente la vasculatura pulmonar, y debido a un eficiente barrido por hemoglobina tiene un efecto mínimo en la vasculatura sistémica.^{13,14}

INOmax parece aumentar la presión parcial de oxígeno arterial (paO₂) mediante la dilatación de los vasos pulmonares de las áreas mejor ventiladas de los pulmones, lo que redistribuye el flujo de sangre a nivel pulmonar y lleva la sangre de las regiones con un bajo cociente ventilación/perfusión (V/Q) hacia regiones con cocientes normales.^{13,14,15}

La hipertensión pulmonar persistente del neonato (PPHN) aparece como defecto primario del desarrollo o como patología secundaria a otras enfermedades, como por ejemplo el síndrome de aspiración de meconio (MAS), la neumonía, la sepsis, la enfermedad de la membrana hialina, la hernia congénita del diafragma (CDH) y la hipoplasia pulmonar. En estas patologías, la resistencia vascular pulmonar (RVP) está aumentada, lo que trae como consecuencia una hipoxemia secundaria a un cortocircuito sanguíneo derecho-izquierdo a través del ducto arterioso patente y del foramen oval. En neonatos que tienen PPHN, INOmax puede mejorar la oxigenación (como lo indican los importantes aumentos observados en la PaO₂).

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca se observa frecuentemente un aumento de la presión arterial pulmonar debido a una vasoconstricción pulmonar. El óxido nítrico inhalado ha demostrado reducir de forma selectiva la resistencia vascular pulmonar y el aumento de la presión arterial pulmonar, lo que puede aumentar la fracción de eyección del ventrículo derecho. Estos efectos mejoran, a su vez, la circulación y la oxigenación en la circulación pulmonar.

La eficacia de INOmax ha sido investigada en neonatos de término y próximos a término que presentan falla respiratoria hipóxica de etiologías diversas.

En el ensayo NINOS, 235 neonatos con falla respiratoria hipóxica (que no había respondido al tratamiento convencional), fueron asignados aleatoriamente a recibir oxígeno al 100% con o sin óxido nítrico (n=114 y n=121, respectivamente). La mayoría de los tratados con óxido nítrico recibió una concentración inicial de 20 p.p.m., la cual se redujo lo antes posible a dosis inferiores, siendo la mediana de exposición de 40 horas. El objetivo de este estudio doble ciego, controlado con placebo y con asignación aleatoria era determinar si el óxido nítrico inhalado reduciría la incidencia de muerte y/o inicio de oxigenación con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

membrana extracorpórea (ECMO). Para los neonatos con respuesta subóptima a la dosis de 20 p.p.m., se evaluó la respuesta a óxido nítrico a 80 p.p.m. o gas de control. La incidencia combinada de muerte o inicio de ECMO (que era la variable primaria que se había definido prospectivamente) mostró una ventaja significativa para el grupo tratado con óxido nítrico (46% comparado con 64%, $p=0,006$). El resto de los datos sugirió la ausencia de un beneficio adicional de la dosis alta de óxido nítrico. Los eventos adversos recopilados aparecieron con tasas de incidencia similares para ambos grupos. Las exploraciones de control a los 18-24 meses de edad fueron similares entre los dos grupos en lo que respecta a las evaluaciones mentales, motoras, audiológicas y neurológicas.^{2,16}

En el ensayo CINRGI, 186 neonatos de término y próximos a término con falla respiratoria hipóxica fueron asignados aleatoriamente a recibir INOmax ($n=97$) o nitrógeno como placebo ($n=89$). La dosis inicial de INOmax fue de 20 p.p.m., reducida a 5 p.p.m. después de entre 4 y 24 horas, siendo la mediana de exposición de 44 horas. La variable primaria que se definió prospectivamente fue el uso de ECMO. El número de neonatos que requirió ECMO en el grupo de INOmax fue significativamente inferior al del grupo control (31% comparado con 57%, $p<0,001$). El grupo de INOmax tuvo una mejoría significativa de la oxigenación (medida por la PaO_2), el índice de oxigenación y el gradiente alveolar-arterial ($p<0,001$ para todos esos parámetros). De los 97 pacientes tratados con INOmax, a 2 (2%) se les suspendió el fármaco del estudio debido a un aumento de los niveles de metahemoglobina por encima del 4%. La frecuencia y el número de eventos adversos fueron similares en los dos grupos del estudio.¹

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del óxido nítrico ha sido estudiada en adultos. El óxido nítrico se absorbe sistémicamente tras ser inhalado. En su mayor parte, atraviesa el lecho capilar pulmonar, donde se combina con aquella hemoglobina que tiene una saturación de oxígeno del 60% al 100%. En estos niveles de saturación de oxígeno, el óxido nítrico se combina predominantemente con la oxihemoglobina, produciendo metahemoglobina y nitrato. En niveles bajos de saturación de oxígeno, el óxido nítrico puede combinarse con la desoxihemoglobina para formar de forma transitoria nitrosilhemoglobina, la cual se convierte en óxidos de nitrógeno y metahemoglobina cuando queda expuesta al oxígeno. Dentro del sistema pulmonar, el óxido nítrico puede combinarse con oxígeno y agua para producir dióxido de nitrógeno y nitrito respectivamente, los cuales reaccionan con la oxihemoglobina para producir metahemoglobina y nitrato. Por todo ello, los productos finales del óxido nítrico que entra a la circulación sistémica son predominantemente metahemoglobina y nitrato.¹⁷

Se ha investigado en neonatos con falla respiratoria la disposición de la metahemoglobina en función del tiempo y de la concentración de exposición al óxido nítrico. Las concentraciones de metahemoglobina aumentan durante las primeras 8 horas de exposición al óxido nítrico. Los niveles medios de metahemoglobina permanecieron por debajo del 1% en el grupo placebo y en los grupos de INOmax a 5 y 20 p.p.m., pero alcanzaron valores aproximados del 5% en el grupo de INOmax a 80 p.p.m. Sólo se alcanzaron niveles de

Ref.: MT304213/12

Reg. I.S.P. N° F-14606/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

metahemoglobina superiores al 7% en pacientes que recibieron 80 p.p.m., y en este grupo supusieron el 35% del grupo. El plazo promedio hasta alcanzar los niveles máximos de metahemoglobina en esos 13 pacientes fue de 10 ± 9 (desviación estándar) horas (mediana: 8 horas); no obstante, un paciente no superó el 7% hasta pasadas 40 horas.³

Se ha identificado al nitrato como el metabolito del óxido nítrico predominante en la orina, en la que supone más del 70% de la dosis de óxido nítrico inhalada. El nitrato se depura del plasma por vía renal a velocidades que se aproximan a las de la tasa de filtración glomerular.¹⁷

3.3 Datos de seguridad preclínicos

No existe evidencia de efecto carcinogénico en ratas expuestas a inhalación hasta la dosis recomendada (20 ppm) por 20 hs/día durante dos años. Mayores dosis de exposición no han sido investigadas.²²

Variadas investigaciones de genotoxicidad realizadas con óxido nítrico, demuestran un potencial efecto genotóxico en algunos sistemas de prueba. Parte de esta toxicidad podría estar mediada por peroxinitrito. Debido a la inevitable presencia de dióxido de nitrógeno (NO₂) cuando hay altas concentraciones de óxido nítrico, no está claro si esos efectos son causados por el óxido nítrico o por el NO₂, dado que éste último es un conocido agente genotóxico.^{18,19,20,21}

4. Aspectos farmacéuticos

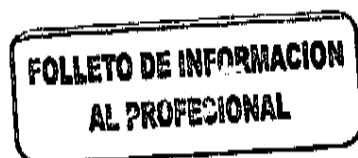
4.1 Incompatibilidades

Todo el equipo, incluidos los conectores, los tubos y los circuitos, que se use para la administración de óxido nítrico debe estar fabricado con materiales compatibles con el gas. Desde el punto de vista de la corrosión, el sistema de dispensación puede dividirse en dos partes: 1) Desde la válvula del cilindro hasta el humidificador (gas seco); y 2) Desde el humidificador hasta la salida (gas húmedo que puede contener NO₂).

Las pruebas indican que las mezclas secas de óxido nítrico pueden usarse con la mayoría de los materiales. Sin embargo, la presencia de dióxido de nitrógeno y humedad crea una atmósfera agresiva. De entre los materiales de construcción metálicos, únicamente puede recomendarse el acero inoxidable. Los polímeros que se han puesto a prueba y pueden usarse en dispositivos de administración de óxido nítrico son el polietileno y el polipropileno. El caucho butílico (*butyl rubber*), la poliamida y el poliuretano no deben usarse. El politetrafluoroetileno, el copolímero de hexafluoropropeno y vinilideno y el politetrafluoroetileno se han usado ampliamente con óxido nítrico puro y otros gases corrosivos. Se les considera tan inertes que no ha sido necesario realizar pruebas.

4.2 Precauciones especiales de almacenamiento

Deben observarse todas las normativas referentes al manejo de envases a presión.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

Los cilindros deben ser almacenados a temperatura ambiente (sin exceder los 55°C). Proteja los cilindros de los golpes y caídas, los materiales oxidantes o inflamables, la humedad y las fuentes de calor o ignición.

La instalación de un sistema de tuberías para el óxido nítrico con una estación de suministro, compuesta por cilindros, red fija y unidades terminales, aumenta el riesgo de formación de NO₂ y su administración al paciente, por lo que está totalmente desaconsejada.

Los cilindros deben ser transportados con materiales apropiados que los protejan contra caídas y golpes.

4.3 Exposición ocupacional

El límite superior de exposición (exposición media) establecido por la legislación laboral de la mayoría de los países para el óxido nítrico es de 25 p.p.m. durante 8 horas (30 mg/m³) y el límite correspondiente para el NO₂ es de 2-3 p.p.m. (4-6mg/m³).

4.4 Naturaleza y contenido del contenedor

INOMax se suministra en cilindros de aluminio en forma de gas comprimido a alta presión. INOMax está disponible en los siguientes tamaños:

- Los cilindros de aluminio portátiles identificados como *Tamaño D*, contienen un mínimo de ~~353~~ **X** litros (1 atm, 25 °C) de óxido nítrico gaseoso en nitrógeno a una concentración de 800 p.p.m. Este cilindro está equipado con una conexión específica diseñada para el uso médico del óxido nítrico, así como con una válvula de acero inoxidable.

- Los cilindros de aluminio identificados como *Tamaño 88* contienen un mínimo de ~~1963~~ **X** litros (1 atm, 25 °C) de óxido nítrico gaseoso en nitrógeno a una concentración de 800 p.p.m. Este cilindro está equipado con una conexión específica diseñada para el uso médico del óxido nítrico, así como con una válvula de acero inoxidable.

4.5 Instrucciones de uso, manipulación y destrucción

Con el fin de evitar cualquier clase de incidente, deberán respetarse escrupulosamente las siguientes instrucciones.

- Para garantizar su buena calidad, debe revisarse el estado del material antes de usarlo.
- En el almacén, los cilindros se apilarán en posición horizontal o fijados de manera estable para impedir que se caigan.
- Al principio, la válvula debe abrirse con cuidado para comprobar que no haya problemas. Después se abrirá completamente.
- Durante el transporte, los cilindros deben tener la válvula protegida por una tapa o protección, o ir dentro de un contenedor idóneo, con el fin de evitar daños en la válvula y el consiguiente riesgo de propulsión del cilindro (*efecto misil*).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT304213/12

Reg. I.S.P. N° F-14606/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

- Debe usarse una conexión específica, ya sea mediante un hilo de 30 mm diseñado para uso médico y que cumpla las especificaciones ISO 5145, o mediante una conexión CGA 626 y un regulador de presión que admita una presión de por lo menos 1,5 veces la presión máxima de funcionamiento del cilindro (155 bares).
- Para evitar la inhalación de dióxido de nitrógeno, el regulador de presión deberá ser purgado con la mezcla de nitrógeno y óxido nítrico antes de cada nuevo uso.
- No se repararán las válvulas defectuosas, sino que se sustituirán.
- El regulador de presión no debe apretarse con alicates, ya que se corre el riesgo de aplastar la junta.

No desechar el cilindro cuando esté vacío. El proveedor recogerá los cilindros vacíos.

Titular de la autorización de comercialización

Linde Gas Chile S.A. (Resolución 2701/2012 Cambio de razón social de AGA S.A. a Linde Gas Chile S.A.)

Paseo Pdt. Errázuriz Echaurren 263 I. Piso 4.

Providencia

Santiago de Chile.

REFERENCIAS DE LA MONOGRAFÍA

1. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Eng J Med* 2000; 342(7):469-474.
2. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxemic respiratory failure. *N Eng J Med* 1997; 336:597-604.
3. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics* 1998; 101 (3): 325-334.
4. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, et al. Safety of withdrawing inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1999; 104(2):231-6.
5. Sokol GM, Fineberg NS, Wright LL, Ehrenkranz RA. Changes in arterial oxygen tension when weaning neonates from inhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:14-9.
6. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997; 99: 838-45
7. Roissant R, Fulke KJ, Lopez F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328(6):399-405
8. George TN, Johnson KJ, Bates JN, Segar JL. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. *J Pediatr* 1998; 132(4):731-4.
9. Hedenstierna G, Hogman M, Frostek C, Arnberg H, Sapdthagen B. Inhaled nitric oxide prolongs bleeding time in rabbits and humans. *Anesthesiology*, 1993; 79 (3A): 1. A657.
10. Sinisterra S, Miravet E, Alfonso I, Soliz A, Papazian O. Methemoglobinemia in an infant receiving nitric oxide after the use of eutectic mixture of local anesthetic. *J Pediatr* 2002;141:285-6 .
11. Preston IR, Klinger JR, Houtchens J, Nelson D, Mehta S, Hill NS. Pulmonary edema caused by inhaled nitric oxide therapy in two patients with pulmonary hypertension associated with the CREST syndrome. *Chest* 2002;121(2):656-9.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INOMAX GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm**

12. Hobbs AJ and Ignarro LJ. The nitric oxide-cyclic GMP signal transduction system. In "Nitric oxide and the lung", Zapol WM and Bloch KD Ed., Marcel Dekker Inc. New York, NY pp 1-57
13. Frostell CG, Blomqvist H, Hedensniema G, et al. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology*, 1993;78(3):427-435.
14. Puybasset L, Stewart T, Rouby P, et al. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*, 1994; 80(6): 1254-67.
15. Pepke-Zaba J, Higenbottam T, Dinh-Xuan et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991 ;338: 1173-74.
16. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group. *J Pediatr* 2000; 136(5):611-17.
17. Westfelt UN, Benthin G, Lindin S, et al. Conversion of inhaled nitric oxide to nitrate in man. *Br J Pharmacol*. 1995;114:1621-1624.
18. Non-Published company study report: 1303/001-1052. In vitro NO: Nitric Oxide: Reverse mutation in histidine-requiring strains of salmonella typhimurium and tryptophan-requiring strains of Escherichiacoli.
19. Non-Published company study report: 1303/002-1052. Nitric oxide: Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse Lymphoma L5178y cells using the microtitre-fluctuation technique.
20. Non-Published company study report: 1303/5-1052. Nitric oxide: induction of chromosome aberrations in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells.
21. Non-Published company study report: 1303/4-1052. Nitric Oxide. Induction of chromosome aberrations in the peripheral blood lymphocytes of human volunteers after exposure in vivo.
22. Non-Published company study report: N005243. Nitric Oxide. Chronic Inhalation Toxicity and Carcinogenicity Study of Nitric Oxide In Male and Female F344 Rats

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

