FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Óxido nítrico Messer 800 ppm (v/v) gas comprimido medicinal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Óxido nítrico (NO) 800 ppm (v/v).

Una bala de gas de 2 litros llenada a 200 bares absolutos contiene 381 litros de gas bajo una presión de 1 bar a 15 °C.
Una bala de gas de 10 litros llenada a 200 bares absolutos contiene 1.903 litros de gas bajo una presión de 1 bar a 15 °C.
Una bala de gas de 20 litros llenada a 200 bares absolutos contiene 3.806 litros de gas bajo una presión de 1 bar a 15 °C.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas comprimido medicinal.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Óxido nítrico Messer, junto con ventilación asistida y otros principios activos adecuados, está indicado:

- Para el tratamiento de recién nacidos ≥34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea.

Como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri-operatoria y post-operatoria en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 0 y los 17 años junto con cirugía cardíaca para reducir de forma selectiva la presión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación.

4.2. Posología y forma de administración

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN)
La prescripción del óxido nítrico debe ser supervisada por un médico con experiencia en cuidados intensivos neonatales. La prescripción se debe limitar a aquellas unidades neonatales que tengan la formación adecuada en el uso de sistemas de administración de óxido nítrico. Óxido nítrico Messer se debe administrar conforme a las pautas de prescripción del neonatólogo.

Óxido nítrico Messer se debe administrar en recién nacidos con ventilación asistida cuando se espera que dicha ventilación sea necesaria durante más de 24 horas. Óxido nítrico Messer se debe utilizar únicamente después de optimizar la ventilación asistida. Esto incluye optimizar el volumen corriente y las presiones, así como el reclutamiento pulmonar (surfactante, ventilación de alta frecuencia y presión positiva telespiratoria).

Hipertensión pulmonar asociada a cirugía cardiaca
La prescripción del óxido nítrico debe ser supervisada por un médico con experiencia en anestesia cardiotorácica y en cuidados intensivos. La prescripción se debe limitar a aquellas unidades cardiotorácicas que hayan recibido una formación adecuada en el uso de sistemas de administración de óxido nítrico. Óxido nítrico Messer se debe administrar únicamente conforme a las pautas de prescripción de un médico anestesista o de cuidados intensivos.

Posología

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN)
La dosis máxima recomendada de Óxido nítrico Messer es de 20 ppm (partes por millón) y no debe excederse. En los ensayos clínicos pivotales, la dosis inicial fue de 20 ppm. En cuanto sea posible, y en las primeras 4-24 horas de tratamiento, la dosis se debe reducir gradualmente a 5 ppm siempre que la oxigenación arterial sea adecuada a esta dosis más baja. El tratamiento con óxido nítrico inhalado se debe mantener en 5 ppm hasta que se observe una mejoría en la oxigenación del recién nacido, de modo que la fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) sea <0,60.

El tratamiento se puede mantener hasta 96 horas o hasta que se haya resuelto la desaturación de oxígeno subyacente y el recién nacido esté listo para la retirada gradual del tratamiento con Óxido nítrico Messer. La duración del tratamiento varía, pero habitualmente es inferior a 4 días. En caso de que el recién nacido no responda al óxido nítrico inhalado, ver sección 4.4.

Retirada gradual
Se intentará retirar gradualmente el tratamiento con Óxido nítrico Messer una vez disminuya sustancialmente la ventilación asistida o después de 96 horas de tratamiento. Cuando se decida interrumpir el tratamiento con óxido nítrico inhalado, la dosis se debe reducir a 1 ppm durante un periodo de 30 minutos a una hora. Si no hay cambios en la oxigenación durante la administración de Óxido nítrico Messer a 1 ppm, la FiO_2 se debe aumentar un 10 %, se debe interrumpir la administración de Óxido nítrico Messer y vigilar estrechamente al recién nacido por si presenta signos de hipoxemia. Si la oxigenación cae más del 20 %, se debe reanudar el tratamiento con Óxido nítrico Messer a 5 ppm y se volverá a considerar su interrupción al cabo de 12 a 24 horas. Cuando no se le pueda retirar gradualmente el tratamiento con Óxido nítrico Messer a los 4 días, el recién nacido será objeto de un estudio diagnóstico intenso en busca de otras enfermedades.

Hipertensión pulmonar asociada con cirugía cardiaca
Óxido nítrico Messer solo se debe utilizar después de haber sido optimizado el tratamiento conservador. En ensayos clínicos se ha administrado óxido nítrico junto con otros regímenes de tratamiento convencionales en el entorno perioperatorio, incluidos medicamentos inotrópicos y vasoactivos. Óxido nítrico Messer debe administrarse bajo estrecha vigilancia de los parámetros hemodinámicos y de oxigenación.

Recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años
La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 10 ppm. La dosis se puede aumentar hasta 20 ppm si la dosis más baja no ha producido efectos clínicos suficientes. Se debe administrar la dosis eficaz mínima y la dosis debe reducirse gradualmente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas a esta dosis menor.

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

Adultos
La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 20 ppm (partes por millón) de gas inhalado. Esta dosis se puede aumentar hasta 40 ppm si la dosis más baja no ha producido efectos clínicos suficientes. Se debe administrar la dosis eficaz mínima y la dosis debe ser reducida gradualmente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas a esta dosis menor.

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, se puede ajustar la dosis después de 10 minutos como mínimo.

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

El tratamiento se puede iniciar en cualquier momento del periodo perioperatorio para reducir la presión pulmonar. En los ensayos clínicos el tratamiento a menudo se inició antes de la retirada de la circulación extracorpórea. El óxido nítrico inhalado se ha administrado durante periodos de hasta 7 días en el entorno perioperatorio aunque los periodos de tratamiento habituales son de 24-48 horas.

Retirada gradual
Se intentará retirar gradualmente el tratamiento con Óxido nítrico Messer, una vez estabilizados los parámetros hemodinámicos junto con la retirada gradual de la ventilación asistida y el soporte inotrópico. La retirada del tratamiento con óxido nítrico inhalado se debe realizar de forma gradual. La dosis se debe reducir progresivamente hasta 1 ppm durante 30 minutos vigilando estrechamente la presión sistémica y central para después realizar la desconexión. Se debe intentar la retirada gradual al menos cada 12 horas cuando el paciente esté estable con una dosis baja de Óxido nítrico Messer.

Una reducción demasiado rápida del tratamiento con óxido nítrico inhalado conlleva el riesgo de un efecto rebote en el aumento de la presión arterial pulmonar con la consecuente inestabilidad circulatoria.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Óxido nítrico Messer en niños prematuros de menos de 34 semanas de gestación. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Por vía endotraqueopulmonar.

El óxido nítrico se administra al paciente mediante ventilación mecánica después de su dilución con una mezcla de oxígeno/aire, utilizando un equipo de administración de óxido nítrico aprobado (con el marcado CE). Antes de iniciar el tratamiento y durante la configuración, debe comprobarse que el dispositivo está ajustado a la concentración del gas de la bala.
El sistema de administración debe proporcionar una concentración constante de Óxido nítrico Messer inhalado, independientemente del respirador utilizado. Con un respirador de flujo continuo para recién nacidos, esto se puede lograr perfundiendo un flujo bajo de Óxido nítrico Messer en el brazo de inspiración del circuito del respirador. La respiración con flujo intermitente del recién nacido puede asociarse a picos en la concentración de óxido nítrico. El sistema de administración de óxido nítrico para la respiración con flujo intermitente debe ser adecuado para evitar los picos en la concentración de óxido nítrico.

La concentración de Óxido nítrico Messer inspirado se debe medir continuamente en el brazo de inspiración del circuito cerca del paciente. La concentración de dióxido de nitrógeno (NO_2) y la FiO_2 también se deben medir en el mismo lugar utilizando un equipo de monitorización calibrado y aprobado (con el marcado CE). Para la seguridad del paciente, se deben configurar alarmas adecuadas para Óxido nítrico Messer (± 2 ppm de la dosis prescrita), NO_2 (1 ppm) y FiO_2 (± 0,05). La presión de la bala de gas de Óxido nítrico Messer debe estar visible para poder sustituir la bala de gas a tiempo sin interrumpir inadvertidamente el tratamiento, y se debe contar con balas de gas de reserva para su sustitución en el momento oportuno. El tratamiento con Óxido nítrico Messer debe estar disponible para ventilación manual, así como succión, transporte del paciente y reanimación.

En caso de fallo del sistema o de corte del suministro eléctrico, se debe disponer de una fuente de alimentación auxiliar por batería y de un sistema de administración de óxido nítrico de reserva. La fuente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

de alimentación del equipo de monitorización debe ser independiente de la función del dispositivo de administración.

El límite superior de exposición (exposición media) al óxido nítrico del personal determinado por la legislación laboral es de 25 ppm durante 8 horas (30 mg/m^3) en la mayoría de los países y el límite correspondiente para NO_2 es de 2-3 ppm (4-6 mg/m^3).

Formación sobre la administración
Los elementos clave que deben ser incluidos en la formación del personal hospitalario son los siguientes.

Configuración y conexiones correctas

- Conexiones con la bala de gas y con el circuito de ventilación asistida del paciente.

Funcionamiento:

- Procedimiento de la lista de comprobación antes del uso (una serie de pasos a realizar inmediatamente antes de comenzar el tratamiento en cada paciente para garantizar que el sistema funciona correctamente y que se ha purgado el NO_2).
- Configuración del dispositivo para administrar la concentración correcta de óxido nítrico.
- Configuración de los límites superior e inferior de la alarma en los monitores de NO, NO_2 y O_2.
- Uso del sistema de administración auxiliar manual.
- Procedimientos para cambiar correctamente la bala de gas y purgar el sistema.
- Alarmas de solución de problemas.
- Calibración del monitor de NO, NO_2 y O_2.
- Procedimientos mensuales de comprobación del funcionamiento del sistema.

Vigilancia de la formación de metahemoglobina (MetHb)

Los recién nacidos y los lactantes presentan unos niveles bajos de actividad de la enzima MetHb reductasa en comparación con los adultos. El nivel de metahemoglobina se debe medir en un plazo de una hora desde el inicio del tratamiento con Óxido nítrico Messer utilizando un analizador que distinga correctamente la hemoglobina fetal de la metahemoglobina. Si es >2,5 %, se debe reducir la dosis de Óxido nítrico Messer y se podrá contemplar la administración de medicamentos reductores como el azul de metileno. Aunque es poco frecuente que el nivel de metahemoglobina aumente considerablemente si el primer nivel es bajo, es prudente repetir las mediciones de metahemoglobina cada uno o dos días.

En los adultos sometidos a cirugía cardiaca se debe medir el nivel de metahemoglobina en un plazo de una hora desde el inicio del tratamiento con Óxido nítrico Messer. Si la fracción de metahemoglobina aumenta hasta un nivel que pueda comprometer el adecuado aporte de oxígeno, se debe reducir la dosis de Óxido nítrico Messer y se podrá contemplar la administración de medicamentos reductores como el azul de metileno.

Vigilancia de la formación de dióxido de nitrógeno (NO_2)

Inmediatamente antes de su inicio en cada paciente, se deben aplicar los procedimientos adecuados para purgar el sistema de NO_2. La concentración de NO_2 se debe mantener lo más baja posible y siempre <0,5 ppm. Si el NO_2 es >0,5 ppm, se debe examinar la presencia de defectos en el sistema de administración, se debe volver a calibrar el analizador de NO_2 y, si es posible, se deben reducir el Óxido nítrico Messer y/o la FiO_2. Si se produce un cambio inesperado de la concentración de Óxido nítrico Messer, se debe examinar la presencia de defectos en el sistema de administración y se debe volver a calibrar el analizador.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Recién nacidos con dependencia conocida a la derivación sanguínea derecha a izquierda o derivación significativa izquierda a derecha.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Respuesta inadecuada
Si se considera que la respuesta clínica no es adecuada a las 4-6 horas de la administración de Óxido nítrico Messer, se tendrá en cuenta lo siguiente.

En el caso de los pacientes que se vayan a derivar a otro hospital, se debe garantizar el suministro de óxido nítrico durante el traslado para evitar el empeoramiento de su estado debido a una interrupción repentina del tratamiento con Óxido nítrico Messer. En caso de continuar el deterioro o en ausencia de mejoría, según los criterios locales, se debe considerar el uso de un sistema de rescate como la oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), si está disponible.

Poblaciones especiales de pacientes
En los ensayos clínicos no se ha demostrado la eficacia del uso de óxido nítrico inhalado en pacientes con hernia diafragmática congénita.

El tratamiento de óxido nítrico inhalado puede agravar la insuficiencia cardiaca en una situación de derivación sanguínea izquierda a 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 ya existente pudiendo dar lugar, por tanto, a una insuficiencia cardiaca anterógrada o retrógrada. Se recomienda, por tanto, que antes de administrar óxido nítrico se realice 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.

El óxido nítrico inhalado también se debe utilizar con precaución en pacientes con la función ventricular izquierda afectada y una presión capilar pulmonar (PCP) basal elevada, ya que pueden correr un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca (p. ej., edema pulmonar).

Interrupción del tratamiento
La administración de Óxido nítrico Messer no se debe interrumpir repentinamente, ya que puede generar un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) y/o un empeoramiento de la oxigenación sanguínea (PaO_2). El empeoramiento de la oxigenación y el aumento de la PAP se puede presentar también en recién nacidos sin respuesta aparente al tratamiento con Óxido nítrico Messer. La retirada gradual del óxido nítrico inhalado se debe realizar con precaución. En el caso de los pacientes que sean trasladados a otras instalaciones para recibir tratamiento adicional, que necesiten continuar con el óxido nítrico inhalado, se deben hacer las gestiones necesarias para garantizar el suministro continuo de óxido nítrico inhalado durante el traslado. El médico debe tener acceso a un sistema de administración de óxido nítrico de reserva a la cabecera del paciente.

Formación de metahemoglobina
Gran parte del óxido nítrico para inhalación se absorbe sistémicamente. Los compuestos residuales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son sobre todo la metahemoglobina y el nitrato. Se deben vigilar las concentraciones de metahemoglobina en sangre, ver sección 4.2.

Formación de dióxido de nitrógeno (NO_2)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD

El NO_2 se forma rápidamente en las mezclas de gases que contienen óxido nítrico y O_2, y el óxido nítrico puede provocar inflamación de las vías respiratorias y dañarlas. Se debe reducir la dosis de óxido nítrico si la concentración de NO_2 supera los 0,5 ppm.

Efectos en las plaquetas
En animales se ha demostrado que el óxido nítrico puede interactuar con la hemostasia, provocando un aumento del tiempo de hemorragia. Los datos en humanos adultos son contradictorios, y no ha habido un aumento de complicaciones hemorrágicas en ensayos controlados aleatorizados en recién nacidos a término o casi a término con insuficiencia respiratoria hipóxica.

Se recomienda vigilar periódicamente la hemostasia y determinar el tiempo de sangrado cuando se administra Óxido nítrico Messer durante más de 24 horas a pacientes con anomalías plaquetarias funcionales o cuantitativas, un factor de coagulación bajo o que están recibiendo tratamiento con anticoagulantes.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones .

En base a los datos disponibles, no se puede descartar una interacción clínicamente significativa con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica. Los compuestos donantes de óxido nítrico, incluidos el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, pueden tener un efecto aditivo con Óxido nítrico Messer respecto al riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. El óxido nítrico inhalado ha sido administrado de forma segura con tolazolina, dopamina, dobutamina, esteroides, surfactante, y ventilación de elevada frecuencia.

No se ha estudiado en profundidad el uso combinado con otros vasodilatadores (p. ej., sildenafilo). 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 a través de los sistemas GMPc o AMPc se debe realizar con precaución.

Existe un riesgo mayor de formación de metahemoglobina si se administran medicamentos con tendencia a aumentar las concentraciones de metahemoglobina junto con el óxido nítrico (p. ej., nitratos alquilos y sulfonamidas). En consecuencia, las sustancias que provocan incrementos en los niveles de metahemoglobina se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con óxido nítrico inhalado. La prilocaína, administrada por vía oral, parenteral o tópica, puede causar metahemoglobinemia. Se debe tener precaución cuando se administre Óxido nítrico Messer junto con medicamentos que contengan prilocaína.

En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente formando derivados que son tóxicos para el epitelio bronquial y la membrana alveolocapilar. El dióxido de Nitrógeno (NO_2) es el principal compuesto que se forma, y puede provocar inflamación de las vías respiratorias y dañarlas. También se dispone de datos en animales que apuntan a un aumento de la susceptibilidad a la infección respiratoria con la exposición a niveles bajos de NO_2. Durante el tratamiento con óxido nítrico, la concentración de NO_2 debe ser <0,5 ppm en el intervalo de dosis de óxido nítrico <20 ppm de óxido nítrico. Si, en cualquier momento, la concentración de NO_2 supera 1 ppm, se debe reducir inmediatamente la dosis de óxido nítrico.Ver sección 4.2 para obtener información sobre la "*Vigilancia de la formación NO_2*.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos adecuados relativos al uso de óxido nítrico en mujeres embarazadas. No se conoce el posible riesgo para los seres humanos.

Lactancia

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

No debe utilizarse Óxido nítrico Messer durante el embarazo o la lactancia.

Fertilidad
No se han realizado estudios sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La interrupción repentina de la administración de óxido nítrico inhalado puede causar una reacción de rebote; una reducción de la oxigenación, un aumento de la presión central y una consecuente reducción de la presión arterial sistémica. La reacción de rebote es la reacción adversa más frecuente asociada al uso clínico del óxido nítrico inhalado. El rebote se puede producir tanto al principio como al final del tratamiento.

En un ensayo clínico (NINOS), los grupos de tratamiento resultaron similares en cuanto a la incidencia y gravedad de hemorragia intracraneal, hemorragia de grado IV, leucomalacia periventricular, infarto cerebral, crisis convulsivas que requieren tratamiento anticonvulsivante, hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas (RAM) que figuran en la tabla siguiente que se han notificado con el uso de óxido nítrico inhalado proceden del ensayo CINGRI en 212 recién nacidos o de la experiencia post-comercialización en recién nacidos (menores de 1 mes de edad). Las frecuencias se presentan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥ 1/100 a <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1.000 a <1/100)
Raras	(≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras	(<1/10.000)
Frecuencia no conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocito-penia[a]	-	Metahemo-globinemia[a]			-
Trastornos cardiacos	-	-	-			Bradicardia[b] (tras la interrupción repentina del tratamiento)
Trastornos vasculares	-	Hipotensión[a,b,d]	-			-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Atelectasia[a]				Hipoxia [b,d] Disnea[c] Molestias torácicas[c] Sequedad de garganta[c]
Trastornos del sistema nervioso	-	-	-			Cefalea[c] Mareos[c]

[a] Observados en el ensayo clínico.
[b] Observados en la experiencia post-comercialización.
[c] Observados en la experiencia pos-tcomercialización, experimentados por el personal sanitario tras la exposición accidental.
[d] Datos de farmacovigilancia, efectos asociados a una retirada aguda del medicamento y/o fallos en el sistema de administración. Se han descrito reacciones rebote rápidas como vasoconstricción pulmonar intensificada e hipoxia tras una retirada repentina del tratamiento con óxido nítrico inhalado que han precipitado un colapso cardiovascular.

Descripción de determinadas reacciones adversas
El tratamiento con óxido nítrico inhalado puede producir un aumento de la metahemoglobina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website : www.notificaRAM.es .

4.9. Sobredosis

Síntomas
La sobredosis con Óxido nítrico Messer se manifiesta mediante aumentos de metahemoglobina y NO_2. El NO_2 elevado puede causar una lesión pulmonar aguda. Las concentraciones elevadas de metahemoglobina en sangre reducen la capacidad para transportar oxígeno de la circulación.

Manejo
En los ensayos clínicos, los niveles de NO_2 >3 ppm o los niveles de metahemoglobina >7 % se trataron reduciendo la dosis de óxido nítrico inhalado o bien interrumpiendo su administración.

La metahemoglobinemia que no remite tras reducir o interrumpir el tratamiento se puede tratar con vitamina C intravenosa, azul de metileno intravenoso o transfusión de sangre, dependiendo de la situación clínica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros medicamentos del aparato respiratorio, código ATC: R07AX01

Mecanismo de acción
El óxido nítrico es un compuesto producido por muchas células del organismo. Relaja el músculo liso vascular al unirse al grupo hemo de la guanilato-ciclasa citosólica, activando la guanilato-ciclasa y aumentando las concentraciones intracelulares de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico, que a su vez produce vasodilatación. La inhalación de óxido nítrico produce vasodilatación pulmonar selectiva.

Efectos farmacodinámicos
El óxido nítrico inhalado parece incrementar la presión parcial del oxígeno arterial (PaO_2) al dilatar los vasos pulmonares en las áreas mejor ventiladas del pulmón, redistribuyendo el flujo sanguíneo pulmonar lejos de las regiones pulmonares con índices bajos de ventilación/perfusión (V/Q) y hacia regiones con índices normales.

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) se presenta como un defecto primario de desarrollo o como una afección secundaria a otras enfermedades tales como el síndrome de aspiración meconial (SAM), neumonía, sepsis, enfermedad de la membrana hialina, hernia diafragmática congénita (HDC) e hipoplasia pulmonar. En estos estados, la resistencia vascular pulmonar (RVP) es alta, lo que provoca hipoxemia secundaria a la derivación sanguínea derecha a izquierda a través del conducto arterioso permeable y del foramen oval. En recién nacidos con HPPRN, el óxido nítrico inhalado puede mejorar la oxigenación (como indican los aumentos significativos de PaO_2).

Eficacia clínica y seguridad
Se ha investigado la eficacia del óxido nítrico inhalado en recién nacidos a término o casi a término con insuficiencia respiratoria hipóxica de distinta etiología.

En el estudio NINOS, 235 recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipóxica fueron aleatorizados para recibir tratamiento con O_2 al 100 % con óxido nítrico (n = 114) o sin óxido nítrico (n = 121); la mayoría a una concentración inicial de 20 ppm y con una reducción gradual en la medida de lo posible a dosis más bajas, con una media de duración de exposición de 40 horas. El objetivo de este ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo fue determinar si el óxido nítrico inhalado reduciría la incidencia de muerte y/o iniciación de la oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC). En los recién nacidos que no presentaron una respuesta completa a 20 ppm se evaluó la respuesta a 80 ppm de óxido nítrico o gas de control. La incidencia combinada de muerte y/o iniciación de OMEC (variable principal definida prospectivamente) mostró una ventaja significativa para el grupo tratado con óxido nítrico (46 % frente a 64 %, p = 0,006). Además, los datos indicaron una falta de beneficio adicional para la dosis más alta de óxido nítrico. Los acontecimientos adversos recogidos ocurrieron a unas tasas de incidencia similares en ambos grupos. Las pruebas de seguimiento 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.

En el estudio CINRGI, 186 recién nacidos a término y casi a término con insuficiencia respiratoria hipóxica y sin hipoplasia fueron aleatorizados para recibir tratamiento con óxido nítrico (n = 97) o nitrógeno gaseoso (placebo; n = 89) a una dosis inicial de 20 ppm y reducción gradual posterior a 5 ppm en 4 a 24 horas, con una mediana de duración de exposición de 44 horas. La variable principal definida prospectivamente fue el uso de OMEC. Un número significativamente menor de recién nacidos del grupo de óxido nítrico requirió OMEC en comparación con el grupo de control (31 % frente a 57 %, p <0,001). El grupo de óxido nítrico mejoró significativamente la oxigenación evaluada mediante PaO_2, índice de oxigenación y el gradiente alveolo-arterial (p <0,001 en todos los parámetros). De los 97 pacientes tratados con óxido nítrico, 2 (2 %) fueron retirados del estudio por presentar niveles de metahemoglobina >4 %. La frecuencia y el número de acontecimientos adversos fueron similares en los dos grupos del estudio.

En pacientes sometidos a cirugía cardiaca se ha observado con frecuencia un aumento de la presión arterial pulmonar debido a la 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 sanguínea y la oxigenación de la circulación pulmonar.

En el estudio INOT27, 795 lactantes pretérmino (EG <29 semanas) con insuficiencia respiratoria hipóxica fueron aleatorizados para recibir tratamiento con óxido nítrico (n = 395) a una dosis de 5 ppm o con nitrógeno (placebo n = 400), iniciándose la administración en las primeras 24 horas de vida y continuando el tratamiento durante al menos 7 días, hasta 21 días. La variable principal, una variable combinada que incluyó muerte o enfermedad broncopulmonar a las 36 semanas de edad gestacional (EG), no fue significativamente diferente entre los grupos, incluso cuando se ajustó la edad gestacional como covariable (p = 0,40), o con el peso al nacer como covariable (p = 0,41). La aparición global de hemorragia intraventricular fue de 114 (28,9 %) entre los tratados con NO frente a 91 (22,9 %) recién nacidos del grupo de control. El número total de muertes en la semana 36 fue ligeramente superior en el grupo de NO; 53/395 (13,4 %) frente a 42/397 (10,6 %) en el grupo de control. En el ensayo INOT25, donde se estudiaron los efectos de NO en recién nacidos pretérmino hipóxicos, no se observaron mejorías en los recién nacidos vivos sin enfermedad broncopulmonar. Sin embargo, en este estudio no se observó diferencia alguna en la incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) o de muerte. En el estudio BALLR1, donde también se evaluaron los efectos del óxido nítrico en recién nacidos pretérmino, pero iniciando la administración de NO a los 7 días y a una dosis de 20 ppm, se observó un aumento significativo en los recién nacidos vivos sin enfermedad broncopulmonar en la semana 36 de gestación, 121 (45 %) frente a 95 (35,4 %) p <0,028. No se observaron signos de aumento de los efectos adversos en este estudio.
El óxido nítrico reacciona químicamente con el oxígeno para formar dióxido de nitrógeno.

El óxido nítrico tiene un electrón no emparejado, que hace que la molécula sea reactiva. En el tejido biológico, el óxido nítrico puede formar peroxinitrito con superóxido (O_2^-), un compuesto inestable que puede dañar el tejido mediante más reacciones redox. Además, el óxido nítrico tiene afinidad con las metalproteínas y también puede reaccionar con grupos -SH en compuestos nitrosilo de formación de proteínas.

Se desconoce la importancia clínica de la reactividad química del óxido nítrico en el tejido. Los estudios demuestran que sus efectos farmacodinámicos aparecen en el pulmón a concentraciones tan bajas como 1 ppm dentro de las vías respiratorias.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con óxido nítrico inhalado en los diferentes grupos de la población pediátrica en la hipertensión pulmonar persistente y otras cardiopatías pulmonares (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución
La farmacocinética del óxido nítrico se ha estudiado en adultos. El óxido nítrico se absorbe sistémicamente tras la inhalación. La mayor parte atraviesa el lecho capilar pulmonar donde se combina con la hemoglobina, que está saturada con un 60 %-100 % de oxígeno. A este nivel de saturación de oxígeno, el óxido nítrico se combina predominantemente con oxihemoglobina para producir metahemoglobina y nitrato. Con una saturación de oxígeno baja, el óxido nítrico puede combinarse con desoxihemoglobina para formar transitoriamente nitrosilhemoglobina, que se convierte en óxidos de nitrógeno y metahemoglobina al exponerse al oxígeno. Dentro del sistema pulmonar, el óxido nítrico puede combinarse con oxígeno y agua para producir dióxido de nitrógeno y nitrito, respectivamente, que interactúan con la oxihemoglobina para producir metahemoglobina y nitrato. Así, los compuestos residuales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son predominantemente la metahemoglobina y el nitrato.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD

Biotransformación

La disposición de la metahemoglobina se ha investigado como función del tiempo y de la concentración de exposición de óxido nítrico en recién nacidos con insuficiencia respiratoria. 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 de placebo y en los grupos de 5 ppm y 20 ppm de óxido nítrico, pero alcanzaron aproximadamente un 5 % en el grupo de 80 ppm de óxido nítrico. Solo se alcanzaron niveles de metahemoglobina >7 % en los pacientes que recibieron 80 ppm, que eran el 35 % del grupo. El tiempo medio hasta alcanzar la concentración máxima de metahemoglobina fue de 10 ± 9 (DE) horas (mediana, 8 horas) en estos 13 pacientes; pero un paciente no superó el 7 % hasta transcurridas 40 horas.

Eliminación

Se ha identificado el nitrato como el metabolito predominante del óxido nítrico excretado en la orina, representando >70 % de la dosis inhalada de óxido nítrico. El riñón elimina el nitrato del plasma a velocidades que se acercan a la velocidad de filtración glomerular.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indicapoca relevancia para su uso clínico.

La toxicidad aguda se relaciona con la anoxia resultante de los niveles elevados de metahemoglobina.

El óxido nítrico es genotóxico en algunos sistemas de prueba. No hubo evidencia aparente de un efecto carcinogénico tras exposiciones por inhalación de hasta la dosis recomendada (20 ppm) en ratas durante 20h/día durante un periodo de hasta dos años. No se han investigado exposiciones superiores.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Nitrógeno.

6.2. Incompatibilidades

En presencia de oxígeno, NO forma rápidamente NO_2, ver sección 4.5.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 50ºC.

Se deben seguir todas las normas relativas a la manipulación de recipientes a presión.

Conservar en la bala de gas original. No transferir el contenido de la bala de gas original a otra bala de gas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD

Guardar las balas de gas en salas interiores bien ventiladas o cobertizos exteriores ventilados y protegidas de la lluvia y la luz solar directa.

Proteger las balas de gas de golpes, caídas, materiales oxidantes e inflamables, humedad y fuentes de calor o ignición.

Conservación en el departamento de farmacia
Las balas de gas deben conservarse en un lugar aireado, limpio y bajo llave, exclusivamente para la conservación de gas medicinal. Dentro de dicho lugar, debe haber una instalación separada especial para la conservación de balas de gas de óxido nítrico.

Conservación en el departamento médico
La bala de gas debe ponerse en un lugar equipado con material apropiado a fin de que se mantenga en posición vertical.

Transporte de las balas de gas
Las balas de gas se deben transportar con el material apropiado a fin de protegerlas del riesgo de golpes o caídas.

Durante el traslado de pacientes tratados con Óxido nítrico Messer, entre hospitales distintos o dentro del mismo hospital, las balas de gas deben sujetarse bien para mantenerlas verticales y evitar el riesgo de caída o la modificación inoportuna de administración de medicamento. Se debe prestar también especial atención a la fijación del regulador de presión para evitar el riesgo de fallos accidentales.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Balas de gas de aluminio de 2 , 10 y 20 litros (identificación con parte superior de color azul turquesa y cuerpo blanco) llenadas a una presión de 200 bares, equipadas con una válvula de presión residual de acero inoxidable con una conexión de salida específica.

Capacidad de agua del recipiente [l]	Cantidad equivalente de óxido nítrico gaseoso en 1 litro a 1 bar y a 15 °C
2	381
10	1903
20	3806

Tamaños de envases:
Bala de gas de aluminio de 2 litros
Bala de gas de aluminio de 10 litros
Bala de gas de aluminio de 20 litros

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso/manipulación de Óxido nítrico Messer
Al conectar una bala de Óxido nítrico Messer al sistema de administración compruebe siempre que la concentración de la bala se ajusta a la concentración configurada en el sistema.

Para evitar todo tipo de incidentes, se deben respetar completamente las siguientes instrucciones:

- Antes de usar, se debe comprobar que el material está en buenas condiciones;
- Las balas de gas deben sujetarse bien para evitar una caída inoportuna;
- No se debe abrir la válvula de forma violenta, se debe abrir lentamente;

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD

- No se debe utilizar la bala de gas si la válvula de la bala de gas no está protegida por un tapón o una cubierta;
- Se debe purgar el regulador de presión con la mezcla de nitrógeno/óxido nítrico antes de cada nuevo uso para imposibilitar la inhalación de dióxido de nitrógeno;
- No se debe intentar reparar la válvula si está defectuosa. Devolver al distribuidor/fabricante.
- No se debe apretar con alicates el regulador de presión, ya que se podría aplastar la junta;

Todo el equipo, incluidos los tubos, conexiones y circuitos, utilizado en 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 administración puede dividirse en dos zonas: 1) desde la válvula de la bala de gas al humidificador (gas seco) y 2) desde el humidificador a la salida (gas húmedo que puede contener NO_2). Las pruebas muestran que se pueden utilizar mezclas de óxido nítrico seco con la mayoría de los materiales. No obstante, la presencia de dióxido de nitrógeno y humedad crea una atmósfera agresiva. De los materiales de construcción metálicos, solo se puede recomendar el acero inoxidable. Entre los polímeros probados que se pueden utilizar en los sistemas de administración de óxido nítrico se encuentran el polietileno (PE) y el polipropileno (PP). No se deben utilizar goma butílica, poliamida ni poliuretano. El politrifluorocloroetileno, el copolímero de hexafluoropropeno-vinilideno y el politetraflouretileno han sido ampliamente utilizados con óxido nítrico puro y otros gases corrosivos. Se les consideró tan inertes que no se requirió la realización de pruebas.

Está prohibida la instalación de un sistema de conductos de óxido nítrico con una estación de suministro de balas de gas, una red fija y unidades terminales.

En general, no es necesario evacuar el exceso de gas, pero debe considerarse la calidad del aire del ambiente del lugar de trabajo y las concentraciones residuales de NO o NO2/NOx no deben superar los límites nacionales establecidos de exposición laboral. La exposición accidental del personal hospitalario al óxido nítrico se ha asociado a efectos adversos (ver sección 4.8).
Instrucciones para la eliminación de la bala de gas
No tire la bala de gas cuando esté vacía. El proveedor recogerá las balas de gas vacías.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Messer Ibérica de Gases S.A.U.
Autovía Tarragona-Salou, km. 3,8
E-43480, Vilaseca (Tarragona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2018