

Neophyr
450 ppm mol/mol y 1000 ppm mol/mol
gas comprimido medicinal
(óxido nítrico)

Guía para profesionales
sanitarios

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Septiembre 2023

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.es

RESUMEN

En este documento se detallan los principales riesgos asociados al tratamiento con óxido nítrico (NO):

- Riesgo de efecto rebote tras una interrupción brusca del tratamiento.
- Riesgo de metahemoglobinemia.
- Riesgo de formación de dióxido de nitrógeno (NO₂).
- Riesgo potencial de sangrado y de problemas de hemostasia.
- Interacción con otros vasodilatadores que actúen sobre el GMPc o AMPc.

Además se indican las medidas recomendadas para prevenirlos o minimizarlos:

1. Reducir la dosis gradualmente manteniendo un control estricto de la función cardiocirculatoria para evitar un efecto rebote.
2. Comprobar que se cumplen las especificaciones técnicas, para evitar una interrupción brusca por un fallo en el dispositivo de administración.
3. Monitorizar los niveles de metahemoglobina (MetHb) en sangre durante todo el tratamiento especialmente en recién nacidos y en niños.
4. Monitorizar la formación de NO₂ durante la inhalación de la mezcla de NO/O₂ gas.
5. Monitorizar los tiempos de sangrado durante la administración.
6. Administrar con precaución en combinación con otros vasodilatadores que actúen sobre el GMPc o AMPc.

1. RIESGO DE EFECTO REBOTE TRAS UNA INTERRUPCIÓN BRUSCA DEL TRATAMIENTO

El tratamiento nunca deberá interrumpirse de forma brusca, ni siquiera en los pacientes no respondedores, ya que puede provocar efecto rebote, con aumento de la presión arterial pulmonar y empeoramiento de la oxigenación. También puede producirse hipotensión sistémica, bradicardia y disminución del gasto cardíaco. La retirada de la terapia con NO debe ser lenta y supervisarse constantemente.

Precauciones a la hora de interrumpir el tratamiento:

La dosis de NO debe reducirse manteniendo estrictamente bajo control los indicadores de la función cardiocirculatoria (presión arterial pulmonar [PAP], presión venosa central [PVC], gasto cardíaco [CO]) y oxigenación (SpO₂).

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

Una vez que se haya reducido de forma significativa la ventilación asistida, o tras 96 horas de terapia, se puede valorar la suspensión del tratamiento. La dosis de NO debe reducirse a 1 ppm durante 30 minutos a una hora.

- Si no se produjese ningún cambio en la oxigenación durante la administración de NO a 1 ppm, deberá aumentarse la fracción de oxígeno inhalado (FiO₂) un 10% e interrumpirse la terapia con NO y se deberá supervisar estrictamente a los neonatos por si presentaran signos de hipoxemia.
- Si la oxigenación se reduce >20%, deberá reanudarse la terapia con NO a 5 ppm y considerarse su interrupción al cabo de 12-24 horas.

Cuando no sea posible retirar el tratamiento con NO a los 4 días, los neonatos serán objeto de un estudio diagnóstico intensivo en busca de otras enfermedades.

Hipertensión pulmonar asociada a cirugía cardíaca

Se intentará retirar gradualmente el tratamiento con NO tan pronto como se hayan estabilizado los parámetros hemodinámicos, la ventilación asistida y el soporte inotrópico.

La retirada de la terapia con NO inhalado debe realizarse de manera gradual. La dosis debe reducirse poco a poco a 1 ppm durante 30 minutos, vigilando atentamente la tensión sistémica y central para después realizar la desconexión.

La retirada gradual debe intentarse al menos cada 12 horas cuando el paciente esté estable con una dosis baja de NO.

Prevención de la interrupción brusca en caso de fallo crítico en el sistema:

Con el fin de evitar una interrupción abrupta de la terapia con NO a causa de un fallo crítico del dispositivo de administración, el dispositivo debe:

- presentar el marcado CE
- estar equipado con 2 balas de gas (una en uso y otra de repuesto)
- estar equipado con medidores de presión claramente visibles, de manera que el personal clínico pueda ver inmediatamente si la bala está vacía.
- debe existir un sistema de seguridad para el dispositivo de administración, ya sea como dispositivo externo o como elemento integrado. Deben seguirse las instrucciones de uso del dispositivo.
- estar disponible para la ventilación mecánica y manual, durante transporte del paciente y durante las operaciones de reanimación. El médico debe tener acceso a un sistema de administración de NO de reserva en la cabecera del paciente.

2. RIESGO DE AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE METAHEMOGLOBINA EN SANGRE

Tras su inhalación, los compuestos finales del NO que lleguen a la circulación sistémica serán principalmente MetHb y nitrato. El nitrato se excreta fundamentalmente a través del sistema urinario y la MetHb se reduce mediante la metahemoglobina reductasa. El aumento de MetHb en sangre puede producir hipoxemia.

Los recién nacidos y los bebés presentan niveles reducidos de actividad de la MetHb reductasa en comparación con los adultos, por lo que deben supervisarse las concentraciones de MetHb en la sangre. El nivel de MetHb debe medirse en el plazo de 1 hora desde el inicio de la terapia con NO mediante un analizador que distinga correctamente la hemoglobina fetal de la MetHb.

Si la MetHb es > 2,5 %, deberá reducirse la dosis de NO y considerarse la necesidad de administrar agentes reductores tales como azul de metileno.

Aunque no es frecuente que se produzcan aumentos considerables del nivel de MetHb, si el primer nivel es bajo, es aconsejable repetir las mediciones del nivel de MetHb cada 12-24 horas a partir de entonces.

En adultos que vayan a someterse a cirugía cardíaca, debe medirse el nivel de MetHb en el plazo de una hora desde el comienzo de la terapia con NO. Si la fracción de MetHb aumenta hasta un nivel que pueda comprometer el correcto suministro de oxígeno, se deberá reducir la dosis de NO y considerar la administración de medicamentos reductores tales como azul de metileno.

3. RIESGO DE FORMACIÓN DE DIÓXIDO DE NITRÓGENO (NO₂)

La mezcla de NO y oxígeno producen NO₂, el cual puede provocar inflamación de las vías aéreas y daño del tejido pulmonar.

Se aconseja asegurarse de que el tiempo de contacto entre el NO y el oxígeno dentro del circuito inspiratorio sea lo más breve posible, con el fin de limitar el riesgo de que se forme NO₂.

Inmediatamente antes de empezar el tratamiento en cada paciente, es necesario aplicar los procedimientos adecuados para purgar el sistema de NO₂.

Durante la terapia, será necesario monitorizar el NO₂ y mantenerlo lo más bajo posible, siempre por debajo de 0,5 ppm.

Si el nivel de NO₂ es > 0,5 ppm, debe revisarse el sistema de administración de acuerdo con las instrucciones de uso del dispositivo.

Si se produce un cambio inesperado en la concentración de NO, deberá comprobarse si el sistema de administración está funcionando correctamente y recalibrarse el analizador.

El dispositivo de administración de NO debe venir equipado con un sistema de supervisión continua de NO₂; de lo contrario, deberá contarse con un monitor de NO₂ adicional.

4. RIESGO POTENCIAL DE SANGRADO Y DE PROBLEMAS DE HEMOSTASIA

Se ha visto en modelos animales que el NO puede aumentar el tiempo de hemostasia, sin embargo en ensayos controlados aleatorizados en recién nacidos, no se han encontrado complicaciones hemorrágicas. Los resultados obtenidos en adultos son contradictorios.

Aun así se recomienda la monitorización periódica de la hemostasia, en pacientes a tratamiento con NO más de 24 horas y que presenten anomalías plaquetarias funcionales o cuantitativas, factor de coagulación bajo o que reciben anticoagulantes.

5. RIESGO POTENCIAL DE EFECTO ADITIVO SI SE USA EN COMBINACIÓN CON OTROS VASODILADORES QUE ACTÚEN SOBRE EL GMP_c O AMP_c

El uso combinado con otros vasodilatadores (por ej. sildenafil) no ha sido estudiado en profundidad. La información disponible sugiere la existencia de efectos aditivos en la circulación central, la presión arterial pulmonar y la función ventricular derecha.

El NO inhalado debe usarse con precaución cuando se administre concomitantemente con otros vasodilatadores que actúen a través de los sistemas GMP_c o AMP_c.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

INFORMACIÓN ADICIONAL

Si necesita información adicional consulte la ficha técnica de Neophyr disponible en el centro de información online de medicamentos (CIMA).

<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>