

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NOXAP 200 ppm mol/mol, gas medicinal comprimido

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Óxido nítrico (NO) 200 ppm mol/mol

Óxido nítrico (NO) 0,2 ml en Nitrógeno (N₂) 999,8 ml

Composición cualitativa y cuantitativa

Un envase de 2 litros lleno a 200 bar contiene 400 litros (= 0,400 m³) de gas a presión a 1 bar y 15 °C.

Un envase de 5 litros lleno a 200 bar contiene 945 litros (= 0,945 m³) de gas a presión a 1 bar y 15 °C.

Un envase de 10 litros lleno a 200 bar contiene 1.890 litros (= 1,890 m³) de gas a presión a 1 bar y 15 °C.

Un envase de 20 litros lleno a 200 bar contiene 3.780 litros (= 3,780 m³) de gas a presión a 1 bar y 15 °C.

Un envase de 40 litros lleno a 200 bar contiene 7.560 litros (= 7,560 m³) de gas a presión a 1 bar y 15 °C.

Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas medicinal comprimido.

Gas inodoro e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de recién nacidos a partir de 34 semanas de gestación, con insuficiencia respiratoria hipoxémica, asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, con el fin de mejorar la oxigenación y disminuir la necesidad de oxigenación por membrana extracorporeal.

Tratamiento de la hipertensión pulmonar perioperatoria y postoperatoria relacionada con la cirugía cardíaca en adultos, niños y recién nacidos con el fin de disminuir de forma selectiva la presión arterial pulmonar y mejorar la función y la oxigenación del ventrículo derecho.

4.2. Posología y forma de administración

Tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos (PPHN)

El óxido nítrico debe recetarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en cuidados intensivos neonatales. La prescripción debe limitarse a aquellas unidades neonatales que hayan recibido capacitación adecuada en el uso de un sistema de administración de óxido nítrico. NOXAP sólo debe administrarse según las indicaciones del médico supervisor.

NOXAP sólo debe emplearse cuando el apoyo respiratorio sea óptimo. NOXAP debe emplearse en los lactantes con aparato respirador que se prevea que requieran apoyo respiratorio durante más de 24 horas.

Para obtener una respuesta óptima de NOXAP en la insuficiencia respiratoria hipóxica, se debe obtener un reclutamiento alveolar óptimo mediante el ajuste de la presión y el volumen de la corriente, el uso de

surfactantes, la ventilación de alta frecuencia y la ventilación con presión positiva al final de la exhalación según las necesidades del paciente.

Tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a la cirugía cardíaca

La prescripción de óxido nítrico debe ser supervisada por un médico con experiencia en anestesia cardiotorácica y cuidados intensivos y está limitada a aquellas unidades cardiotorácicas que hayan recibido capacitación adecuada en el uso de un sistema de administración de óxido nítrico. NOXAP sólo debe administrarse bajo la prescripción de un anestesista o de un médico de cuidados intensivos.

Posología

Hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos (PPHN)

Recién nacidos de más de 34 semanas de gestación: La dosis máxima recomendada de NOXAP es de 20 ppm y no debe sobrepasarse. Tan pronto como sea posible, tras el inicio del tratamiento y en las primeras 4-24 horas, la dosis debe disminuirse gradualmente a 5 ppm o menos lo más pronto posible después de iniciar el tratamiento y en las primeras 4 a 24 horas de tratamiento, siempre que los parámetros clínicos (de oxigenación y presión arterial pulmonar) estén dentro de los límites deseados, y ajustándose a las necesidades individuales de cada paciente. El tratamiento con NOXAP debe mantenerse hasta que se observe una mejoría en la oxigenación del recién nacido, de manera que la fracción de oxígeno inhalado se reduzca a menos del 60% ($FiO_2 < 0,60$).

El tratamiento con NOXAP puede continuarse hasta que la desaturación de oxígeno se resuelva y el paciente esté listo para la retirada gradual del tratamiento. La duración requerida del tratamiento con NOXAP varía pero debe ser lo más breve posible, normalmente < 4 días. Si no hay respuesta al óxido nítrico inhalado, consultar la sección 4.4.

Retirada

Debido al riesgo de un efecto de “rebote”, la administración de NOXAP no debe interrumpirse súbitamente. El tratamiento con NOXAP sólo debe detenerse una vez que los parámetros clínicos objetivo se hayan estabilizado dentro de unos límites satisfactorios o, en los casos de insuficiencia respiratoria hipóxica, cuando la respiración asistida requerida (FiO_2 y PEEP) se reduzca considerablemente o después de 96 horas de tratamiento.

Una vez que se decide interrumpir el tratamiento con NOXAP, la concentración de óxido nítrico inhalado debe disminuirse a 1 ppm, durante un período de 30 minutos a una hora.

En los casos de insuficiencia respiratoria hipóxica, si la oxigenación es estable durante la administración de NOXAP a 1 ppm, la FiO_2 se debe aumentar entre un 10 y un 20% y el tratamiento con NOXAP se puede interrumpir. Se debe vigilar atentamente la presencia de signos de hipoxemia en el paciente y si la oxigenación disminuye $> 20\%$, el tratamiento con NOXAP debe reanudarse a 5 ppm y posteriormente interrumpirse solo al cabo de 12 a 24 horas de tratamiento y después de evaluar el nivel de oxigenación. Si no se cumplen los criterios de interrupción del tratamiento con NOXAP al cabo de 4 días de tratamiento, se debe someter al recién nacido a una amplia evaluación diagnóstica a fin de buscar posibles enfermedades concomitantes.

Hipertensión pulmonar asociada a la cirugía cardíaca

El tratamiento con NOXAP sólo debe utilizarse cuando se haya optimizado el apoyo respiratorio conservador. En ensayos clínicos se ha administrado óxido nítrico inhalado junto con otros regímenes de tratamiento estándar en el contexto perioperatorio, incluyendo medicamentos inotrópicos y vasoactivos. El tratamiento con NOXAP debe ir acompañado de una estricta monitorización de la hemodinámica y de la oxigenación. La dosis debe adecuarse al estado clínico del paciente (gravedad de la hipertensión arterial pulmonar) y al grupo de edad (neonato, niño o adulto). La dosis inicial recomendada es de 20 ppm. La dosis se debe ajustar a la dosis mínima eficaz y, solo en casos excepcionales, se puede aumentar por encima de los 20 ppm hasta un máximo de 40 ppm.

Los efectos del óxido nítrico inhalado son rápidos, ya que se observa una disminución de la presión arterial pulmonar y una mejora de la oxigenación en un plazo de 5 a 20 minutos. En caso de que la respuesta sea insuficiente, la dosis se puede ajustar al cabo de 10 minutos como mínimo. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si al cabo de 30 minutos del tratamiento inicial no se observan efectos beneficiosos en los objetivos de los parámetros hemodinámicos y de oxigenación.

El tratamiento se puede iniciar en cualquier momento durante el período perioperatorio a fin de mejorar la hemodinámica y la oxigenación pulmonares. En los ensayos clínicos, el tratamiento a menudo se inició antes de la retirada de la derivación cardiopulmonar. El tratamiento con óxido nítrico inhalado se ha administrado durante períodos de hasta 7 días en el contexto perioperatorio, pero lo más frecuente es que se administre durante 24-48 horas.

Debido a la posible formación de concentraciones tóxicas de NO₂ durante la administración del NO inhalado, se debe controlar constantemente la concentración de NO₂ en la mezcla de gas inhalado.

La duración del tratamiento con NOXAP dependerá de la patología y de la respuesta al NO inhalado del paciente. Se debe intentar retirar el tratamiento con NOXAP a intervalos hasta que la hemodinámica pulmonar sea estable.

Retirada

Se deben hacer intentos de retirar al paciente del tratamiento con NOXAP tan pronto como la hemodinámica se haya estabilizado, así como de reducir el apoyo inotrópico y con respirador. La retirada del tratamiento con óxido nítrico inhalado debe ser gradual: se debe reducir a 1 ppm durante 30 minutos mientras se observa detenidamente la hemodinámica sistémica y central antes de interrumpir el tratamiento. Se debe intentar una retirada gradual del paciente del tratamiento cada 12 horas como mínimo si la hemodinámica y la oxigenación del paciente son estables con una baja dosis de NOXAP. Si el tratamiento con óxido nítrico inhalado se retira demasiado rápido, existe el riesgo de un aumento del rebote en la presión arterial pulmonar con una posterior inestabilidad circulatoria.

Información adicional en poblaciones especiales

No hay disponible ninguna información relevante acerca de la recomendación de ajustar la posología en poblaciones de pacientes especiales, como por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal o hepática o pacientes geriátricos. Por lo tanto, en estas poblaciones se recomienda precaución a la hora de considerar el tratamiento con NOXAP.

Forma de administración

Las distintas formas de administración de NOXAP afectan al perfil de toxicidad del fármaco y se deben seguir las recomendaciones sobre la forma de administración.

- Uso con ventilación mecánica

El óxido nítrico normalmente se inhala a través del respirador mecánico del paciente e implica la dilución del gas con una mezcla de oxígeno y aire, con la ayuda de un aparato de administración de óxido nítrico específico cuyo uso esté aprobado de conformidad con las normas de la Unión Europea (marcado CE). La administración endotraqueal directa sin dilución está contraindicada, debido al riesgo de lesión local de la mucosa después de entrar en contacto con altas concentraciones de óxido nítrico.

El sistema de administración debe suministrar una concentración constante de NOXAP inhalado, independientemente del tipo de equipo de respiración que se utilice.

NOXAP puede administrarse por medio de un flujo respiratorio continuo o intermitente a través de la porción de inhalación del circuito del respirador.

En el caso de los pacientes con respiración con flujo intermitente, el uso de flujos continuos de NO puede generar concentraciones superiores de NO₂, así como la acumulación de una pequeña cantidad de NO en la porción inspiratoria del circuito durante la exhalación del paciente, y es una fuente de una concentración mayor de NO y una concentración menor de FiO₂. Para evitar esta situación, el sistema de administración de óxido nítrico en el sistema de respiración con flujo intermitente deberá evitar estos picos de concentración. Se recomienda la administración secuencial sincronizada en la fase inspiratoria.

- Uso con equipos de anestesia

La administración de NOXAP por medio de una pieza en Y en la porción inspiratoria del equipo de anestesia situado cerca del paciente es un modo de administración que requiere una atención especial para eliminar cualquier óxido nítrico y NO₂ espirado. Esto se debe a que el equipo de anestesia es un sistema semicerrado donde existe una mayor acumulación de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno espirados. Se deben colocar correctamente filtros que eliminen el óxido nítrico y el dióxido de nitrógeno caducados para prevenir fluctuaciones extremas del óxido nítrico inspirado y concentraciones tóxicas de NO₂.

- Monitorización de la administración de NOXAP

El óxido nítrico debe mezclarse correctamente con otros gases en el circuito del respirador. Es aconsejable asegurar la mínima cantidad de tiempo de contacto posible entre el óxido nítrico y el oxígeno en el circuito inspiratorio, a fin de limitar el riesgo de formación de derivados de oxidación tóxicos en el gas inhalado. Por lo tanto, se recomienda administrar el óxido nítrico a través de la porción inspiratoria del circuito de respiración o por encima de la pieza en Y. Ésta debe estar por lo menos a 15 cm de la boca del paciente para permitir suficiente espacio para que se produzca una mezcla homogénea con el gas del respirador. NOXAP debe introducirse después del humidificador y lo más cerca del paciente que sea posible.

A fin de evitar errores en la posología, la concentración de NOXAP inhalado debe monitorizarse continuamente y regularse correctamente en la porción de inhalación del circuito cercano al paciente y cerca de la punta de la sonda endotraqueal. La concentración de dióxido de nitrógeno (NO₂) y el FiO₂ también deben monitorizarse en el mismo lugar del circuito con la ayuda de un aparato de monitorización totalmente calibrado y aprobado por la CE.

La concentración de dióxido de nitrógeno en la mezcla inhalada debe ser lo más baja posible y, si es superior a 0,5 ppm y la causa no es un funcionamiento defectuoso del sistema de administración, la dosis de NOXAP, el FiO₂ o ambos deben disminuirse.

También es vital para la seguridad del paciente que se instalen y configuren avisos de alarma adecuados para el óxido nítrico (± 2 ppm de la dosis recetada), el NO₂ (máximo de 0,5 ppm) y el FiO₂ ($\pm 0,05$).

Si se produce un cambio inesperado de la concentración de NOXAP, se debe examinar la presencia de defectos en el sistema de administración y el analizador debe calibrarse de nuevo.

La presión de la bala de gas de NOXAP también debe monitorizarse a fin de permitir el cambio de la bala de gas sin interrumpir o cambiar el tratamiento. Debe haber también una reserva de balas de gas a fin de poder sustituir las balas cuando se requiera.

La alimentación de energía del equipo de monitorización debe ser independiente de la función del aparato de administración. Se necesita una batería de emergencia por si se produce un corte del suministro eléctrico.

Debe disponerse del tratamiento con NOXAP para la respiración mecánica y manual a fin de poder continuar el tratamiento durante el posible transporte del paciente o durante la reanimación. El médico debe poder acceder fácilmente a la cabeza del paciente para poder administrar cualquier suministro de óxido nítrico de reserva.

Límites de exposición para el personal del hospital

En la mayoría de los países, el límite legal máximo de exposición del personal al óxido nítrico es de 25 ppm durante ocho horas (30 mg/m³), y el límite de exposición al dióxido de nitrógenos de 2 a 3 ppm (4 a 6 mg/m³). Extrapolando, estos límites indican que en las unidades de cuidados intensivos en las que puede administrarse óxido nítrico inhalado durante un período de 24 horas se recomienda mantener las concentraciones atmosféricas ambientales de NO₂ a < 1,5 ppm y es imprescindible la monitorización continua de las concentraciones atmosféricas ambientales de NO₂.

Monitorización de la formación de dióxido de nitrógeno

El dióxido de nitrógeno se forma rápidamente en las mezclas de gases que contienen óxido nítrico y oxígeno y en cantidades que dependen de las concentraciones de NO y O₂. El NO₂ es un gas tóxico que puede provocar una reacción inflamatoria de las vías respiratorias y, por esta razón, su formación debe vigilarse meticulosamente.

Inmediatamente antes de comenzar el tratamiento, es necesario aplicar los procedimientos adecuados para purgar el sistema de NO₂. La concentración de NO₂ debe mantenerse lo más baja posible y siempre en un valor inferior a 0,5 ppm. Si el NO₂ es > 0,5 ppm, debe examinarse la presencia de defectos en el sistema de administración, el analizador de NO₂ debe volver a calibrarse y, si es posible, las concentraciones de NOXAP y/o FiO₂ deben reducirse.

Monitorización de la formación de metahemoglobina (MetHb)

Después de la inhalación, el óxido nítrico se procesa rápidamente y genera principalmente metahemoglobina y nitrato, que llegan a la circulación sistémica donde el nitrato se excreta a través de los riñones y la metahemoglobina es reducida por la metahemoglobina reductasa.

Los recién nacidos presentan bajas concentraciones de la enzima MetHb reductasa en comparación con los adultos; por lo tanto, deben vigilarse con especial atención las concentraciones séricas de metahemoglobina en la sangre. La concentración de MetHb debe medirse en un plazo de cuatro horas después del comienzo del tratamiento con NOXAP, con ayuda de un analizador que distinga correctamente la hemoglobina fetal de la MetHb. Si la MetHb es superior a 2,5%, la dosis de NOXAP debe reducirse. Si es > 5%, el tratamiento con NOXAP debe interrumpirse y se debe evaluar la necesidad de la administración de agentes reductores como el azul de metileno. Aunque los aumentos clínicamente significativos de la concentración de MetHb son infrecuentes y las determinaciones iniciales indican concentraciones bajas, es aconsejable repetir las determinaciones de MetHb cada 12 a 24 horas.

4.3. Contraindicaciones

- Recién nacidos con dependencia comprobada al cortocircuito de sangre derecha-izquierda o recién nacidos con cortocircuito izquierda-derecha significativo.
- Pacientes con deficiencia congénita o adquirida de metahemoglobina reductasa (MetHb reductasa) o glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones para evitar exposiciones durante el tratamiento con NOXAP inhalado

- Deben seguirse los procedimientos normalizados de trabajo al preparar y usar NOXAP.
- Deben instalarse sistemas de atrapamiento en los respiradores para capturar la respiración espirada del paciente.
- Deben tomarse muestras de aire al capacitar a los terapeutas sobre el uso del tratamiento con iNO.
- Pueden suministrarse dispositivos portátiles y personales de alarma, que advierten al personal si la concentración ambiental de NO o NO₂ aumenta por encima de los límites de salud ocupacional.

Precauciones para evitar el vaciado accidental de un envase y otras medidas

Una fuga espontánea de óxido nítrico de un envase es muy infrecuente debido a los controles exhaustivos en las zonas de llenado. Puede producirse la liberación accidental si el envase sufre una caída fuerte, de tal manera que la válvula se daña y se produce una fuga. Esto sería un caso excepcional, porque las balas de gas y las válvulas deben cumplir la protección y las pruebas de las válvulas de envases EN 962.

Para evitar este problema:

- El personal del hospital debe siempre mantener seguro el envase en posición vertical y asegurarse de que esté firmemente sujeto a fin de evitar que se caiga o se golpee.
- Los envases deben manipularse con cuidado, asegurándose de que no se sacudan ni caigan abruptamente.
- Los envases deben moverse sólo con ayuda de vehículos del tipo y tamaño adecuados, y el equipo destinado a dicho fin.
- En caso de producirse una liberación accidental, las fugas de NO gaseoso pueden detectarse por un color naranja-marrón característico y un olor dulce y metálico penetrante. Las medidas recomendadas consisten en evacuar la sala y abrir las ventanas al exterior.
- En los armarios u otros depósitos, debe instalarse un ventilador dirigido hacia el exterior, a fin de mantener una presión negativa en la zona de almacenamiento de los envases.
- Podría ser de utilidad la instalación de un sistema de monitorización de NO y N₂ para la monitorización continua de estos gases en las zonas de almacenamiento de envases de NO, a fin de alertar a los trabajadores en caso de liberación accidental. (El gas nitrógeno podría desplazar al aire ambiental y disminuir la concentración de oxígeno en el ambiente.)

Capacitación antes de la administración del producto

Las unidades y equipos profesionales especializados deben recibir una capacitación adecuada en los *procedimientos normalizados de trabajo*, acerca del uso del sistema de administración de óxido nítrico antes de su administración.

Los elementos fundamentales que deben incluirse en la capacitación del personal del hospital son los siguientes:

- Conocimiento del método correcto de establecimiento de la configuración y las conexiones entre el envase de NOXAP, el equipo de administración y el equipo de respiración asistida del paciente.
- Aspectos operativos:
 - Debe consultarse la lista de verificación antes de su uso (una serie de pasos que deben seguirse inmediatamente antes de iniciar el tratamiento en cada paciente, a fin de garantizar que el sistema funcione correctamente y que el NO₂ se haya purgado del sistema).
 - Configuración del aparato para la administración de la concentración de óxido nítrico.
 - Configuración de los límites máximo y mínimo del aviso en el equipo de monitorización de NO, NO₂ y O₂.
 - Uso del manual de administración de reserva manual.
 - Procedimientos correctos para cambiar la bala de gas y purgar el sistema.
 - Alarmas de descomposición.
 - Calibración del equipo de monitorización de NO, NO₂ y O₂.
 - Procedimientos de comprobación mensual del sistema.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

En los recién nacidos a partir de las 34 semanas de gestación, con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencias clínicas o ecocardiográficas de hipertensión pulmonar, una proporción de pacientes que reciben tratamiento con NO por inhalación no responde al tratamiento. El rango de pacientes que no responden al tratamiento varía entre el 30 y el 45%, dependiendo de los valores clínicos preestablecidos para la respuesta favorable. Los indicadores convencionales de respuesta son un aumento del 20% del

índice de oxigenación o una disminución del 20% de la presión de la arteria pulmonar. Se ha notificado una respuesta más baja de la oxigenación en los recién nacidos con síndrome de aspiración de meconio. Además, no se ha demostrado en ensayos clínicos la eficacia del uso de NO inhalado en los pacientes con hernia diafragmática congénita.

Si la respuesta clínica no se considera adecuada después de cuatro a seis horas de administración de NOXAP, se estudiarán las siguientes posibilidades:

- Si el estado del paciente sigue deteriorándose o si no hay mejoría, se planteará el empleo de un sistema de rescate, como la oxigenación por membrana extracorporal, si es posible y está indicado, a partir de los criterios definidos y preestablecidos. Un índice de oxigenación persistentemente elevado (> 20) o un gradiente alveoloarterial de oxígeno ($AaO_2 > 600$) elevado después de cuatro horas de tratamiento con iNO indican la necesidad urgente de iniciar la oxigenación por membrana extracorporal. En una situación de ausencia de respuesta a la administración de NOXAP, el tratamiento debe suspenderse; sin embargo, no debe interrumpirse abruptamente, ya que ello puede provocar un aumento de la presión de la arteria pulmonar (PAP), un deterioro de la oxigenación sanguínea (PaO_2) o ambas cosas. Ambas situaciones también pueden producirse en los recién nacidos que no muestran una respuesta obvia al tratamiento con NOXAP. La retirada gradual del óxido nítrico inhalado debe realizarse con precaución (ver sección 4.2 Posología y forma de administración: retirada).
- En el caso de los pacientes que se derivan a otro hospital, debe garantizarse el suministro de óxido nítrico durante el desplazamiento del paciente, a fin de evitar cualquier deterioro de su estado de salud debido a una interrupción repentina del tratamiento con NOXAP.

Vigilancia de la función ventricular

En lo que respecta a la comunicación interventricular o interauricular, la inhalación de NOXAP causa un aumento de la irrigación sanguínea en el cortocircuito izquierda-derecha, debido al efecto vasodilatador del óxido nítrico en el pulmón.

El aumento de la irrigación sanguínea pulmonar en los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo puede causar insuficiencia cardíaca y la formación de edema pulmonar. En este caso, es importante la vigilancia meticulosa del gasto cardíaco, la presión de la aurícula izquierda o la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Por lo tanto, se recomienda que, antes de la administración de óxido nítrico, se realice un cateterismo de la arteria pulmonar o una exploración ecocardiográfica de las características hemodinámicas centrales.

Vigilancia de la hemostasia

Las pruebas realizadas en animales han demostrado que el NO puede interactuar con la hemostasia, provocando un aumento del tiempo de sangría. Los datos en humanos adultos son contradictorios, y no ha habido ningún aumento de las complicaciones hemorrágicas significativas observadas en ensayos aleatorizados y controlados en recién nacidos.

Se recomienda la vigilancia del tiempo de sangría durante la administración de NOXAP, durante un período superior a 24 horas, en los pacientes que sufren anomalías numéricas o funcionales de las plaquetas, una deficiencia de los factores de coagulación o en los que reciben tratamiento anticoagulante.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Oxígeno: En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente, y forma derivados que son tóxicos para el epitelio bronquiolar y la membrana alveolocapilar. El dióxido de nitrógeno (NO_2) es el principal compuesto que se forma y, durante el tratamiento con óxido nítrico, la concentración de NO_2 debe ser inferior a 0,5 ppm en el intervalo de dosis inferior a 20 ppm de óxido nítrico. Si, en cualquier momento, la concentración de NO_2 es superior a 1 ppm, la dosis de óxido nítrico debe reducirse inmediatamente. Véase la información acerca de la vigilancia del NO_2 en la sección 4.2.

Donantes de NO: Los compuestos donantes de óxido nítrico, incluso el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina, pueden tener un efecto aditivo al de NOXAP® 200 en lo que respecta al riesgo de presentar metahemoglobinemia.

Existe un mayor riesgo de presentar metahemoglobinemia si los fármacos que aumentan la concentración de metahemoglobina se administran junto con óxido nítrico (por ejemplo, alquilnitratos, sulfamidas y prilocaína). En consecuencia, los medicamentos que aumentan la metahemoglobina deben usarse con precaución durante la terapia con óxido nítrico por inhalación.

Se han comunicado efectos sinérgicos con la administración de vasoconstrictores (almitrina, fenilefrina), prostaciclina e inhibidores de la fosfodiesterasa, sin aumentar las reacciones adversas.

El óxido nítrico inhalado se ha usado al mismo tiempo que tolazolina, dopamina, dobutamina, norepinefrina, esteroides y surfactantes, sin que se hayan observado interacciones.

Los estudios experimentales sugieren que el óxido nítrico y también el dióxido de nitrógeno pueden reaccionar químicamente con el surfactante y sus proteínas, sin consecuencias clínicas demostradas.

Aunque no se han hecho estudios controlados, no se han observado interacciones con alimentos en estudios clínicos en pacientes con administración ambulatoria prolongada.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de NOXAP en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva. Sin embargo, pueden esperarse efectos dañinos, ya que la metahemoglobina se considera perjudicial para el feto y el óxido nítrico ha demostrado un potencial genotóxico (ver sección 5.3), mediante la inducción de alteraciones estructurales en el ADN. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

NOXAP no debería utilizarse durante el embarazo a no ser que el estado clínico de la mujer requiera el tratamiento con NOXAP.

Lactancia

Se desconoce si NOXAP o sus metabolitos se excretan por la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con NOXAP.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lactantes y pacientes hospitalizados: no procede.

4.8. Reacciones adversas

Se han clasificado las reacciones adversas conocidas según los diversos órganos y sistemas. La clasificación basada en la frecuencia no se consigue fácilmente porque no se dispone de estudios detallados. No obstante, la bibliografía publicada proporciona, para algunas reacciones adversas, datos que permiten realizar un cálculo razonable de la frecuencia, que se resume a continuación.

Descripción de las frecuencias: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Metahemoglobinemia: La aparición de metahemoglobinemia es dependiente de la dosis, siendo una complicación frecuente en la inhalación de NO a concentraciones altas. Una concentración elevada de metahemoglobina producirá hipoxia tisular.

La formación de metahemoglobina > 5% con concentraciones de óxido nítrico inhalado < 20 ppm es muy rara (< 1/10.000).

En la población pediátrica, los recién nacidos presentan una reducción de la actividad de la MetHb reductasa y, por lo tanto, presentan un mayor riesgo de desarrollar metahemoglobinemia.

Hemostasia: Aunque los estudios preclínicos han demostrado que el óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria, los estudios clínicos han sido contradictorios. En estudios clínicos controlados, no se han encontrado diferencias significativas en lo que respecta a las complicaciones hemorrágicas, entre los grupos testigos y los pacientes tratados con óxido nítrico inhalado.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Ausencia de respuesta: La gama de hiporrespuesta al tratamiento varía entre el 30 y el 45% de los casos.

Formación de NO₂: La reacción entre el NO y el O₂ para formar NO₂ es rápida con concentraciones altas de NO, pero lenta con las concentraciones terapéuticas recomendadas de óxido nítrico inhalado. En animales, las concentraciones elevadas de NO₂ (> 10 ppm) producen edema pulmonar, hemorragia alveolar, cambios en la actividad del surfactante pulmonar, hiperplasia de las células alveolares, acumulación intrapulmonar de fibrina, neutrófilos y macrófagos, y muerte. Asimismo, la inhalación de NO₂ durante períodos prolongados se ha relacionado con la degeneración de las células intersticiales pulmonares y enfisema moderado.

La inhalación de 2 ppm de NO₂ en los seres humanos aumenta la permeabilidad alveolar y la reactividad de las vías respiratorias.

No se han encontrado aumentos significativos de las concentraciones de NO₂ a dosis terapéuticas bajas (< 20 ppm) de NO inhalado y las pruebas de toxicidad clínica del NO₂ en la mayoría de los estudios clínicos indican que se trata de una complicación muy rara (< 1/10.000). La concentración de NO₂ debe mantenerse siempre lo más baja posible e inferior a 0,5 ppm.

Efecto de rebote: Después de la interrupción súbita del tratamiento con óxido nítrico inhalado, las reacciones de rebote rápidas son muy frecuentes (> 1/10), por ejemplo, intensificación de la vasoconstricción pulmonar e hipoxemia, que precipitan el colapso cardiopulmonar.

La interrupción del tratamiento con óxido nítrico después de su inhalación prolongada se asocia a hipertensión pulmonar transitoria que dura aproximadamente una hora, en todos los pacientes.

Clínicamente, se ha observado que después de 10 a 30 horas de tratamiento con óxido nítrico inhalado la interrupción abrupta del NO producirá síntomas de rebote en aproximadamente el 75% de los pacientes con alteraciones del intercambio del gas pulmonar y los varios grados de reducción de la saturación de oxígeno es la principal consecuencia. En un tercio de los casos se producirá inestabilidad hemodinámica y la disminución de la PaO₂ será mayor cuanto mayor sea la dosis de óxido nítrico. Si se reduce la dosis a 1 ppm antes de interrumpir el tratamiento, cualquier consiguiente disminución de la PaO₂ será menor.

Efectos adversos a largo plazo: A partir de todos los estudios clínicos controlados que se han realizado, no hay pruebas de reacciones adversas del tratamiento con óxido nítrico inhalado que causen rehospitalización, servicios médicos especiales, enfermedad pulmonar o secuelas neurológicas.

Comunicación de sospechas de reacciones adversas

Es importante comunicar 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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

La sobredosis de NOXAP se manifiesta como aumento de las concentraciones de metahemoglobina y NO₂.

Síntomas y tratamiento

Las concentraciones altas de NO₂ pueden causar lesión pulmonar aguda.

Las concentraciones aumentadas de metahemoglobina disminuyen la capacidad para transportar oxígeno en la circulación. En los estudios clínicos, las concentraciones de NO₂ superiores a 3 ppm o las concentraciones de metahemoglobina superiores al 7% se trataron con la disminución de la dosis de óxido nítrico inhalado o mediante la interrupción de su administración.

La metahemoglobinemia que no responde a la disminución o interrupción del tratamiento se puede tratar por vía intravenosa con vitamina C, azul de metileno o por una transfusión de sangre, dependiendo de la situación clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el aparato respiratorio.

Código ATC: R07AX01

Mecanismo de acción

El óxido nítrico es una sustancia natural que es producida por muchas células del cuerpo.

Relaja el músculo liso vascular, al fijarse a la porción heme de la guanilato ciclasa citosólica, activando la guanilato ciclasa y aumentando las concentraciones intracelulares de 3'-5'-monofosfato de guanosina cíclica, que a su vez produce vasodilatación. La inhalación de óxido nítrico produce vasodilatación pulmonar.

Efectos farmacodinámicos

El valor terapéutico del óxido nítrico inhalado radica en que produce vasodilatación pulmonar selectiva, con efectos cardiovasculares sistémicos mínimos. Esta selectividad pulmonar se debe a su rápida inactivación a través de su reacción con los grupos heme. La vida promedio del NO *in vivo* es de sólo unos segundos.

El óxido nítrico aumenta la presión parcial del oxígeno arterial (PaO₂), al dilatar los vasos pulmonares en las áreas mejor dilatadas del pulmón, redistribuyendo la irrigación sanguínea del pulmón fuera de las regiones pulmonares con índices de ventilación/perfusión (V/Q) bajos a las regiones con índices normales. Los estudios muestran que los efectos farmacodinámicos aparecen en el pulmón a concentraciones de sólo 1 ppm dentro de la vía respiratoria

Eficacia clínica y seguridad

En los estudios clínicos se ha confirmado que, en diferentes estados patológicos, el óxido nítrico inhalado es capaz de disminuir la resistencia vascular pulmonar y aumentar la oxigenación.

Se ha investigado la eficacia del óxido nítrico inhalado en los recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipóxica de distinta etiología. En el caso de los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente, la inhalación de NO mejora la oxigenación y disminuye el riesgo de necesitar oxigenación por medio de una membrana extracorporal. En un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, en lactantes sin hernia diafragmática congénita y con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (n = 548), la inhalación de NO reduce la necesidad de la oxigenación por membrana extracorporal (riesgo relativo: 0,73; IC 95%: 0,60 a 0,90) y mejora la oxigenación (PaO₂ pro una media de 53,3 mm Hg; IC 95%: 44,8 a 61,4; índice de oxigenación por una media de -12,2; IC 95%: -14,1 a -9,9). En los recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipóxica, un metaanálisis (n = 989) reveló que la inhalación de NO mejora la PaO₂, con una diferencia de 46,4 Torr, en comparación con los testigos (IC 95%, 34,2 y 58,5), y disminuye significativamente el índice de oxigenación en 10,7, en comparación con los testigos (IC 95%, -14,1 y -7,4). La incidencia de fallecimiento o la necesidad de oxigenación por membrana extracorporal

disminuyeron significativamente mediante el tratamiento con iNO, con un riesgo relativo de 0,72, en comparación con los testigos (IC 95%, 0,6, 0,87).

Con frecuencia se observa hipertensión pulmonar y un aumento de la resistencia vascular pulmonar en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, a menudo después de la retirada de la derivación cardiopulmonar. Esto se debe a una vasoconstricción pulmonar probablemente causada por una respuesta inflamatoria a la cirugía. El aumento de la resistencia vascular pulmonar puede causar insuficiencia ventricular derecha. Es bien conocido que el óxido nítrico inhalado reduce la resistencia vascular pulmonar y atenúa el aumento de la presión arterial pulmonar, que puede provocar un aumento de la fracción de eyección del ventrículo derecho. Estos efectos conducen a la estabilización hemodinámica y una mejora de la oxigenación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se han estudiado las propiedades farmacocinéticas del óxido nítrico en los adultos.

El óxido nítrico, en el procedimiento de dilución antes de su administración, reacciona químicamente con el oxígeno para formar dióxido de nitrógeno, una sustancia tóxica para el organismo.

El óxido nítrico se absorbe a la circulación general después de su inhalación. La mayor parte pasa a través del lecho capilar pulmonar, donde se combina con la hemoglobina, que está saturada con el 60 al 100% de oxígeno. A este nivel de saturación, el óxido nítrico se combina predominantemente con la oxihemoglobina, para producir metahemoglobina y nitrato. Con un nivel bajo de saturación de oxígeno, el óxido nítrico se puede combinar con desoxihemoglobina, para formar nitrosilhemoglobina transitoria, que se convierte en óxidos de nitrógeno y metahemoglobina cuando se expone al oxígeno. Dentro de la circulación pulmonar, el óxido nítrico se puede combinar con oxígeno para producir dióxido de nitrógeno, y con agua, para producir nitrato, que interactúan con la oxihemoglobina para producir metahemoglobina y nitrato. Por lo tanto, los productos finales del óxido nítrico que llegan a la circulación general son principalmente metahemoglobina y nitrato.

La formación de metahemoglobina depende del tiempo de exposición al óxido nítrico y de las concentraciones de éste. Las concentraciones de metahemoglobina aumentan durante las ocho primeras horas de tratamiento con óxido nítrico inhalado. Se han observado concentraciones de metahemoglobina superiores al 7% en pacientes que recibieron dosis altas de NO (80 ppm).

Se ha identificado el nitrato como el metabolito predominante del óxido nítrico excretado por la orina, que representa más del 70% de la dosis de óxido nítrico inhalado. El riñón elimina el nitrato plasmático a una velocidad similar a la filtración glomerular.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios con una *dosis única* en roedores se indica que la dosis letal es de aproximadamente 300 ppm o más de óxido nítrico.

En los estudios con *dosis repetidas* se muestra que los roedores pueden sobrevivir a la exposición a óxido nítrico de hasta concentraciones sostenidas de óxido nítrico de aproximadamente 250 ppm. La muerte es secundaria a la anoxia derivada de concentraciones altas de metahemoglobina.

De los estudios realizados en perros, es posible deducir que la concentración letal varía aproximadamente a 640 ppm de exposición de NO durante cuatro horas, mientras que la exposición a 320 ppm de NO no es mortal.

Se han registrado concentraciones de metahemoglobina superiores al 30% en animales que murieron a causa de la exposición al NO. La recuperación de la metahemoglobinemia es rápida; se ha registrado una recuperación total en menos de 24 horas. A concentraciones de 80 ppm de NO administrado durante tres horas no se observó ningún aumento de la metahemoglobina en ovejas.

En los tejidos biológicos, el óxido nítrico puede formar peroxinitrito (OONO) que reacciona con superóxido (O_2^-), una sustancia inestable que puede dañar los tejidos por medio de reacciones de oxidorreducción posteriores.

Además, el óxido nítrico presenta una afinidad con las proteínas metálicas y también podría reaccionar con grupos sulfhidrilo (-SH) en las proteínas, dando lugar a compuestos nitrosilo. Se desconoce la importancia de la reactividad química del óxido nítrico en los tejidos.

Tiempo de sangría: En un estudio realizado en conejos y seres humanos sanos, se ha observado que el óxido nítrico inhalado duplica aproximadamente el tiempo de sangría.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción ni del potencial carcinógeno.

Mutagenicidad y genotoxicidad: En diversas pruebas preclínicas de genotoxicidad con óxido nítrico se demuestra un potencial genotóxico en estudios preclínicos. Parte de su toxicidad es mediada por el peroxinitrito. Aunque no se ha demostrado el daño del ADN en células humanas después de la exposición *in vivo*, los estudios *in vitro* e *in vivo* preclínicos (en bacterias y ratones) han demostrado alteraciones cromosómicas inducidas por el NO. Esto está relacionado posiblemente con la formación de nitrosaminas mutágenas, alteraciones del ADN o la alteración de los mecanismos de reparación del ADN. Se desconocen la significación de estas observaciones para el uso clínico en recién nacidos y el potencial de efectos sobre las células germinales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Nitrógeno.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, equipos o dispositivos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

Los equipos o dispositivos no deben administrarse simultáneamente: goma de butilo, poliamida y poliuretano.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Deben seguirse todas las normas referentes a la manipulación de recipientes presurizados:

Conservar en el envase original.

No transferir el contenido del envase original a otro envase. Conservar los envases en posición vertical, en habitaciones bien ventiladas.

Proteger los envases de golpes, caídas, materiales oxidantes e inflamables, humedad, fuentes de calor o ignición.

No está permitida la instalación de un sistema de conductos de óxido nítrico con un sistema de distribución de envases, una red fija o unidades terminales.

Conservación en el departamento de farmacia

Los envases deben almacenarse en un lugar designado exclusivamente para el almacenamiento de gas medicinal, que esté bien ventilado, limpio y cerrado con llave. Este lugar debe albergar un lugar separado y especial para el almacenamiento de envases de óxido nítrico.

Conservación en el departamento médico

Los envases deben conservarse en un lugar con el equipo adecuado para garantizar que permanezcan en posición vertical.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

NOXAP se conserva en envases de gas a alta presión, fabricados de aluminio o aluminio con una capa externa de elastómeros. Las válvulas que cierran los envases están fabricadas de acero. Los tamaños de envases son 2 l, 5 l, 10 l, 20 l, 40 l.

NOXAP se llena como un gas en estos envases, a una presión de 200 bar.

<i>Tamaños de envases (litros)</i>	<i>Presión de llenado (bar)</i>	<i>Cantidad en litros de la mezcla de 200 ppm de NO/N₂</i>	<i>Cantidad en m³ de la mezcla de 200 ppm de NO/N₂</i>
<i>2</i>	<i>200</i>	<i>400</i>	<i>0,400</i>
<i>5</i>	<i>200</i>	<i>945</i>	<i>0,945</i>
<i>10</i>	<i>200</i>	<i>1890</i>	<i>1,890</i>
<i>20</i>	<i>200</i>	<i>3780</i>	<i>3,780</i>
<i>40</i>	<i>200</i>	<i>7560</i>	<i>7,560</i>

El código de color del envase es ojiva de color azul turquesa sobre cuerpo blanco.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Generales

Todo el personal que manipule los envases de NOXAP deben tener unos conocimientos adecuados de las propiedades de este gas, cualquier precaución necesaria que debe tomarse, los pasos a seguir en caso de urgencia y los procedimientos operativos correctos para su instalación.

Transporte de los envases

Los envases deben transportarse con el equipo adecuado a fin de garantizar que estén protegidos del riesgo de sacudidas o caídas. Al trasladar a los pacientes que reciben tratamiento con NOXAP de un hospital a otro o dentro del mismo hospital, los envases deben estar separados y correctamente fijados, para que mantengan una posición vertical y no corran el riesgo de caídas o cambios inoportunos para la administración del medicamento. Debe prestarse una atención especial al regulador de presión, a fin de evitar el riesgo de roturas accidentales.

Preparación para el uso

- Las válvulas del envase deben abrirse lentamente.
- Las válvulas del envase o de cualquier equipo asociado no deben lubricarse nunca y deben mantenerse siempre libres de aceites y grasas.
- Al conectar algún equipo al envase, no debe emplearse una fuerza excesiva.

Utilización de los envases

A fin de evitar cualquier tipo de incidente, deben respetarse siempre las siguientes instrucciones:

- Manipule los envases con cuidado, asegurándose de que no se sacudan ni caigan abruptamente.
- Mueva los envases con ayuda de un carro del tipo y tamaño adecuados para ese fin.
- Los gases medicinales deben utilizarse sólo con fines medicinales.
- Asegúrese siempre de que el material esté en buen estado antes de su uso.
- No use el envase si la válvula no está protegida por un tapón o tapa.
- La válvula no debe abrirse abruptamente.
- No intente reparar la válvula si está defectuosa.
- Debe usarse una conexión específica, así como un regulador de presión que permita una presión equivalente como mínimo a 1,5 de la presión funcionante máxima del envase.

- A fin de garantizar que no se inhale NO₂, purgue el regulador de presión con una mezcla de nitrógeno y óxido nítrico antes de cada nuevo uso.
- El regulador de presión no debe sujetarse con alicates o pinzas, ya que la junta puede dañarse.
- Mientras el envase esté en uso, debe fijarse firmemente en un soporte adecuado para este tipo de bala de gas, a fin de evitar una caída accidental.
- Libere al exterior el gas descargado. Se recomienda asegurar una posible ventilación en todo momento que sea adecuado para la evacuación del gas, en caso de accidente o fuga inoportuna.
- No está permitido fumar ni la presencia de fuentes de encendido en la zona en que se almacenen los envases ni en los conductos de ventilación.
- Después del uso, cierre las válvulas del envase con una fuerza moderada y libere la presión residual en el regulador.
- Asegúrese de que la válvula del envase esté siempre cerrada cuando no se use.

Compatibilidad

Todo el equipo, incluidos los tubos, conexiones y circuitos, que se usen en la administración de óxido nítrico deben fabricarse con materiales que sean compatibles con el gas. En lo que respecta a la corrosión, el sistema de administración puede dividirse en dos áreas: 1) desde la válvula del envase al humidificador (gas seco); y 2) desde el humidificador al respiradero (gas húmedo que puede contener NO₂). Las pruebas indican que las mezclas de NO secas pueden usarse con la mayoría de los materiales. No obstante, la presencia de dióxido de nitrógeno y humedad crea una atmósfera agresiva. Sólo se recomienda acero fuera de los materiales fabricados de metal. El polietileno (PE) y el polipropileno (PP) son polímeros, entre otros, que se han sometido a pruebas y pueden utilizarse en los sistemas de administración de óxido nítrico. Se han usado politrifluorocloroetileno, el copolímero de hexafluoropropeno-vinilideno y el politetrafluoroetileno con óxido nítrico puro y otros gases corrosivos, y se consideran inertes.

Instrucciones para la eliminación de los envases

No tire los envases vacíos. Deben enviarse inmediatamente a un depósito de envases vacíos o a una zona de almacenamiento adecuada para que el proveedor las recoja.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SE. Carburos Metálicos, S.A.
Avda de la Fama 1
08940-Cornellà de Llobregat
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº 72189

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

Abril 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2020