

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nomixgen 400 ppm mol/mol gas comprimido medicinal.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nomixgen contiene óxido nítrico (NO) 400 ppm mol/mol.

Una bala de 5 litros llenada a 150 bar aporta 0,75 m³ de gas a 1 bar y 15°C
Una bala de 10 litros llenada a 150 bar aporta 1,5 m³ de gas a 1 bar y 15°C
Una bala de 20 litros llenada a 150 bar aporta 3 m³ de gas a 1 bar y 15°C
Una bala de 40 litros llenada a 150 bar aporta 6 m³ de gas a 1 bar y 15°C
Una bala de 50 litros llenada a 150 bar aporta 7,5 m³ de gas a 1 bar y 15°C

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas comprimido medicinal
Gas incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Nomixgen junto con ventilación asistida y otros agentes adecuados, está indicado: para el tratamiento de neonatos \geq 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 medio de una membrana extracorpórea. Como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca, en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0-17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación.

4.2. Posología y forma de administración

Hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN)

La administración del óxido nítrico debe realizarse bajo supervisión de un facultativo con experiencia en cuidados intensivos en neonatología. La prescripción debe limitarse a aquellas unidades de neonatos que tengan la formación adecuada en el uso del sistema de administración de óxido nítrico. Nomixgen se administrará únicamente siguiendo las normas prescritas por el facultativo en neonatología.

Nomixgen se utilizará en neonatos ventilados cuya ventilación asistida se prevea > 24 horas.

Nomixgen debe usarse una vez optimizado el soporte respiratorio. Esto incluye optimización de la relación volumen tidal/presiones y el reclutamiento pulmonar (surfactante, ventilación de alta frecuencia, y presión positiva y espiratoria).

Hipertensión pulmonar asociada a la cirugía cardíaca

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

Posología

Hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN)

La dosis máxima recomendada de Nomixgen es 20 ppm y esta dosis no debe excederse. En los ensayos clínicos pivotaes, la dosis inicial fue de 20 ppm

En cuanto sea posible, y en las primeras 4-24 horas de terapia, la dosis debe ir reduciéndose a 5 ppm siempre que la oxigenación arterial sea adecuada a esta dosis más baja.

La terapia con óxido nítrico inhalado debe mantenerse en 5 ppm hasta que se observe mejoría en la oxigenación del neonato de modo que FiO_2 (fracción de oxígeno inspirado) sea $< 0,60$.

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

Retirada gradual

Se intentará retirar gradualmente el tratamiento con Nomixgen una vez disminuya sustancialmente la ventilación asistida o después de 96 horas de tratamiento.

Cuando se tome la decisión de interrumpir la terapia de óxido nítrico inhalado, la dosis debe reducirse a 1 ppm durante 30 minutos a una hora. Si no hay cambios en la oxigenación durante la administración de Nomixgen a 1 ppm, la FiO_2 debe aumentarse un 10%, debe interrumpirse la administración de Nomixgen y los neonatos deben monitorizarse de cerca por si presentaran signos de hipoxemia. Si la oxigenación cae más del 20%, debe reanudarse la terapia con Nomixgen con 5 ppm y se reconsiderará la interrupción de Nomixgen al cabo de 12 a 24 horas.

Cuando no se les pueda retirar el tratamiento con Nomixgen a los 4 días, los neonatos serán objeto de un estudio diagnóstico intensivo en busca de otras enfermedades.

Hipertensión pulmonar asociada con cirugía cardíaca

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

Recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años

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

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 puede aumentarse hasta 40 ppm si la dosis mínima no ha producido suficientes efectos clínicos. Debe administrarse la dosis eficaz mínima para, a continuación, reducirla lentamente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas a esta dosis inferior.

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

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

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

Retirada gradual

Se intentará retirar gradualmente el tratamiento con Nomixgen una vez los parámetros hemodinámicos, la ventilación asistida y el soporte inotrópico se hayan estabilizado. La retirada del óxido nítrico inhalado debe realizarse de forma gradual. La dosis debe reducirse progresivamente hasta 1 ppm durante 30 minutos vigilando continuamente la presión sistémica y la 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 Nomixgen.

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

Población pediátrica

Todavía no se ha estudiado la seguridad y eficacia del Nomixgen en prematuros de menos de 34 semanas de gestación. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1. aunque no es posible hacer recomendaciones o establecer una posología.

Forma de administración

Para uso endotraqueopulmonar

El óxido nítrico se administra al paciente mediante ventilación asistida después de su dilución con una mezcla de oxígeno/aire, utilizando un equipo de administración del óxido nítrico aprobado (con marcado CE). Antes de iniciar el tratamiento y durante la configuración compruebe que el aparato está ajustado a la concentración del gas de la bala de gas.

El sistema de administración debe proporcionar una concentración constante de Nomixgen inhalado, independientemente del equipo de ventilación utilizado. Con un ventilador de flujo continuo para neonatos, normalmente esto se puede lograr infundiendo un flujo bajo de Nomixgen en la rama de inspiración del circuito del ventilador. La ventilación con flujo intermitente del neonato puede provocar picos en la concentración de óxido nítrico. El sistema de administración de óxido nítrico en el sistema de ventilación de flujo intermitente debe ser el adecuado, para evitar los picos en la concentración de óxido nítrico.

La concentración de Nomixgen inspirado debe medirse continuamente en la rama de inspiración del circuito cerca del paciente. La concentración de dióxido de nitrógeno (NO₂) y FiO₂ también deben medirse en el mismo lugar utilizando un equipo de monitorización calibrado y aprobado (con marcado CE). Para la seguridad del paciente, deben configurarse alarmas adecuadas para Nomixgen (± 2 ppm de la dosis prescrita), dióxido de nitrógeno (NO₂) (1 ppm) y FiO₂ ($\pm 0,05$). La presión de la bala de Nomixgen debe

visualizarse para permitir la sustitución oportuna de la bala sin pérdida inadvertida de terapia y debe disponerse de balas de repuesto para un recambio en el momento apropiado. La terapia con Nomixgen debe estar disponible para ventilación manual como succión, transporte del paciente y reanimación.

En caso de fallo del sistema o de corte del suministro eléctrico, debe disponerse de un suministro eléctrico por batería de emergencia y de un sistema de reserva para administración del óxido nítrico. El suministro eléctrico 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 ($4-6 \text{ mg/m}^3$).

Capacitación para la administración

Los elementos clave que deberán ser consideradas en el entrenamiento del personal del hospital se detallan a continuación.

- Correcta conexión e instalaciones.
- Las conexiones a la bala del gas y al circuito de ventilación de respiración del paciente

Funcionamiento

- Pre-uso de un listado de control de procedimientos (una serie de pasos necesarios previo al inicio de la inhalación de cada paciente para asegurar que el sistema funciona correctamente y que se purga de NO_2).
- Configuración del dispositivo con la concentración correcta de óxido nítrico para ser administrada.
- Configuración de los límites de alarmas alto y bajo de los monitores de NO , NO_2 and O_2 .
- Uso del sistema de administración de seguridad manual.
- Procedimientos para cambiar correctamente las balas de gas y sistema de purga.
- Solución de problemas de las alarmas.
- Calibración de los monitores de NO , NO_2 and O_2 .
- Procedimientos de control mensuales del funcionamiento del sistema

Monitorización de los niveles de metahemoglobina (MetHb)

Se sabe que los neonatos y niños presentan unos niveles disminuidos de actividad de la reductasa de la MetHb en comparación con los adultos.

El nivel de metahemoglobina debe medirse en el período de una hora desde el inicio de la terapia con Nomixgen utilizando un analizador que distinga correctamente la hemoglobina fetal de la metahemoglobina. Si es $> 2,5\%$, la dosis de Nomixgen debe disminuirse y se estudiará la administración de agentes 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 12 o 24 horas.

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

Monitorización de la formación de dióxido de nitrógeno (NO_2)

Inmediatamente antes del inicio en cada paciente, se deben aplicar los procedimientos apropiados para purgar el sistema de NO_2 . La concentración de NO_2 debe mantenerse lo más baja posible y siempre $< 0,5$ ppm. Si el NO_2 es $> 0,5$ ppm, debe revisarse el posible malfuncionamiento el sistema de administración, debe calibrarse de nuevo el analizador de NO_2 y, si es posible, deben reducirse el Nomixgen y/o la FiO_2 . Si

se produce un cambio inesperado de la concentración de Nomixgen, debe revisarse el sistema de administración por si su funcionamiento fuera defectuoso y recalibrarse el analizador.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Neonatos con dependencia conocida a la derivación sanguínea derecha-izquierda o derivación significativa izquierda-derecha.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Respuesta inadecuada

Si se estima que la respuesta clínica es inadecuada tras 4-6 horas de comenzar la administración de Nomixgen, se estudiarán las siguientes posibilidades:

En caso de pacientes que vayan a remitirse a otro hospital, se garantizará el aporte del óxido nítrico durante el transporte para evitar el empeoramiento de su estado al interrumpir bruscamente el tratamiento con Nomixgen.

-En caso de continuar el deterioro o en ausencia de mejoría, definida la situación según los criterios locales, se pensará en emplear un sistema de rescate como una oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), si es posible.

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 con óxido nítrico inhalado puede agravar la insuficiencia cardiaca en situaciones de derivación sanguínea izquierda-derecha. Esto se debe a la vasodilatación pulmonar pudiendo dar lugar, por tanto, a una insuficiencia cardíaca anterógrada o retrógrada. Por tanto, antes de administrar óxido nítrico se recomienda realizar un cateterismo de la arteria pulmonar o un examen ecocardiográfico de la hemodinámica central. El óxido nítrico inhalado debe utilizarse 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 debe ser utilizado con precaución en pacientes con la función ventricular izquierda afectada y una presión capilar pulmonar (PCWP) basal elevada ya que puede existir mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (p. ej., edema pulmonar)

Interrupción del tratamiento

La administración de Nomixgen no se interrumpirá bruscamente, ya que puede provocar el aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) y/o el empeoramiento de la oxigenación sanguínea (PaO₂).

El empeoramiento de la oxigenación y la elevación de la PAP pueden presentarse también en neonatos sin respuesta evidente al tratamiento con Nomixgen. La retirada gradual del óxido nítrico inhalado se realizará con precaución. Se recomienda continuar el aporte de óxido nítrico inhalado durante el transporte en aquellos pacientes que además de requerir la administración del óxido nítrico inhalado deban recibir otro tipo de atención médica que requiera su traslado a otras instalaciones. El médico deberá tener acceso en la cabecera del paciente a un sistema de administración de óxido nítrico de reserva.

Formación de metahemoglobina

Gran parte del óxido nítrico para inhalación se absorbe sistémicamente. Las sustancias finales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son sobre todo la metahemoglobina y el nitrato. Deben vigilarse las concentraciones de metahemoglobina en sangre (ver la sección 4.2).

Formación de NO₂

El NO₂ se forma rápidamente en presencia de mezclas gaseosas que contienen óxido nítrico y O₂; y de esta forma, el óxido nítrico puede provocar inflamación de las vías respiratorias y dañarlas. La dosis de óxido nítrico debe reducirse si la concentración de dióxido de nitrógeno supera los 0,5 ppm.

Efectos sobre las plaquetas

Los modelos animales han demostrado que el óxido nítrico puede interactuar con la hemostasis, provocando un aumento del tiempo de sangrado. Los datos en humanos adultos son contradictorios, y no ha habido aumento de complicaciones hemorrágicas en ensayos controlados aleatorios en neonatos nacidos al final o en las últimas semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica.

Se recomienda realizar una monitorización periódica de la hemostasia así como una medición del tiempo de sangrado cuando se administra Nomixgen 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 Nomixgen respecto al riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. Nomixgen se ha administrado con seguridad con tolazolina, dopamina, dobutamina, esteroides, surfactantes y ventilación de alta frecuencia.

El uso combinado con otros vasodilatadores (p. ej. sildenafil) no ha sido estudiado en profundidad. 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 con otros vasodilatadores que actúan a través de los sistemas GMPc o AMPc debe ser realizada con precaución.

Existe un riesgo mayor de formación de metahemoglobina si se administran los fármacos con tendencia conocida a aumentar las concentraciones de metahemoglobina junto con el óxido nítrico (p. ej. nitratos alquilo y sulfonamidas). En consecuencia, las sustancias conocidas que provocan niveles más altos de metahemoglobina deberán utilizarse con precaución durante la terapia con óxido nítrico inhalado. La prilocaína, administrada por vía oral, parenteral o tópica, puede causar metahemoglobinemia. Deben tomarse precauciones cuando se administre Nomixgen 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 (NO₂) es la principal sustancia que se forma y puede provocar inflamación y daño en las vías respiratorias. Existen también datos en animales que sugieren un aumento de la susceptibilidad a las infecciones de las vías respiratorias tras la exposición a niveles bajos de NO₂. Durante el tratamiento con óxido nítrico, la concentración de NO₂ debe ser < 0,5 ppm en el intervalo de dosis de < 20 ppm de óxido nítrico. Si, en cualquier momento, la concentración de NO₂ supera 1 ppm, deberá reducirse inmediatamente la dosis de óxido nítrico. Ver la información de monitorización del NO₂ en la sección 4.2.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de óxido nítrico en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

No se utilizará Nomixgen durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si óxido nítrico se excreta por la leche materna.
No se utilizará Nomixgen durante el embarazo y la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Tras la interrupción repentina de la terapia con óxido nítrico inhalado se han descrito reacciones de rebote; disminución de la oxigenación y aumento en la presión central y subsecuente descenso en la presión sanguínea sistémica. El efecto rebote es la reacción adversa más común asociada al uso clínico de Nomixgen. El efecto rebote se puede presentar tanto en una etapa temprana como tardía del tratamiento.

En un estudio clínico (NINOS), los grupos de tratamiento resultaron similares respecto a la incidencia y gravedad de hemorragia intracraneal, hemorragia de Grado IV, leucomalacia periventricular, infarto cerebral, ataques que requieren terapia anticonvulsionante, hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal.

Tablas de reacciones adversas

Las reacciones adversas que figuran en la tabla siguiente que se han observado con el uso del óxido nítrico, proceden del ensayo CINGRI en 212 recién nacidos o de experiencias de postcomercialización en recién nacidos (de menos de un mes de edad). Las categorías de frecuencia que aparecen se presentan de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tipo de sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia ^a	-	Metahemoglobinemia ^a	-	-	-
Trastornos cardíacos	-	-	-	-	-	Bradicardia ^b (después de una interrupción abrupta de la terapia)
Trastornos vasculares	-	Hipotensión ^{a, b, d}	-	-	-	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Atelectasia ^a				Hipoxia ^{b, d} Disnea ^c Molestias en el pecho ^c Garganta seca ^c
Trastornos del sistema nervioso						Cefalea ^c Mareos ^c

a) Observados en el ensayo clínico

b) Observados en la postcomercialización

- c) Observados en la postcomercialización, experimentados por el personal sanitario tras una exposición accidental.
- d) Datos de la vigilancia de seguridad postcomercialización (Post Marketing Safety Surveillance, PMSS), efectos asociados con una retirada brusca del medicamento, y/o con errores con el sistema de administración. Se han descrito reacciones rápidas de rebote como vasoconstricción pulmonar intensa e hipoxia tras una retirada repentina del tratamiento de óxido nítrico inhalado, que ha precipitado un colapso cardiopulmonar.

Descripción de determinadas reacciones adversas

El óxido nítrico inhalado puede causar un aumento de la metahemoglobina

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 con Nomixgen se manifiesta mediante elevaciones de metahemoglobina y NO_2 . El NO_2 elevado puede causar una lesión pulmonar aguda. Las elevaciones de metahemoglobinemia reducen la capacidad de transportar oxígeno de la circulación. En estudios clínicos, los niveles de $\text{NO}_2 > 3$ ppm o los niveles de metahemoglobina $> 7\%$ se trataron reduciendo la dosis, o bien, interrumpiendo su administración.

La metahemoglobinemia que no desaparezca tras la reducción o interrupción de la terapia puede tratarse con vitamina C intravenosa, azul de metileno intravenoso o transfusión de sangre, en función de la situación clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del aparato respiratorio, código ATC: R07 AX 01

El óxido nítrico es una sustancia producida por muchas células del cuerpo. Relaja el músculo liso vascular al unirse a la mitad hemo de la ciclasa guanilato citosólica, activando la ciclasa guanilato y aumentando los niveles intracelulares de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica, que causa después la vasodilatación. Al inhalarse, el óxido nítrico produce vasodilatación pulmonar selectiva.

Nomixgen 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 en recién nacidos (PPHN) se presenta como un defecto primario de desarrollo o como una condición secundaria a otras enfermedades, como el síndrome de aspiración meconial (MAS), neumonía, sepsis, enfermedad de la membrana hialina, hernia diafragmática congénita (CDH) e hipoplasia pulmonar. En estos estados, la resistencia vascular pulmonar (PVR) es alta, lo que provoca hipoxemia secundaria a la derivación sanguínea derecha-izquierda a través del conducto arterioso abierto y del foramen oval. En neonatos con PPHN, Nomixgen mejora la oxigenación (como indican los aumentos significativos de PaO_2).

La eficacia de Oxido Nítrico se ha investigado en neonatos a término o en las últimas semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica de distinta etiología.

En el ensayo NINOS, 235 neonatos con insuficiencia respiratoria hipóxica fueron distribuidos aleatoriamente para recibir O₂ al 100% con (n= 114) y sin (n= 121) óxido nítrico, con una concentración inicial de 20 ppm en la mayoría de los casos y reduciendo la dosis en cuanto fuera posible, con una duración media de exposición de 40 horas. El objetivo de este ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo era determinar si la administración de óxido nítrico inhalado reducía la ocurrencia de muerte o el inicio de la oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO). En los neonatos que no respondieron plenamente a 20 ppm se evaluó la respuesta a 80 ppm de óxido nítrico o gas de control.

La incidencia combinada de muerte y/o inicio de la ECMO (objetivo primario definido prospectivamente) demostró una ventaja significativa en el grupo tratado con óxido nítrico (46% frente al 64%, p= 0,006). Además, los datos sugieren que utilizar una dosis mayor de óxido nítrico no supone ningún beneficio añadido. Los acontecimientos adversos observados se presentaron con una tasa de incidencia similar en ambos grupos. Las exploraciones de seguimiento mental, motor, auditivo y neurológico realizadas a los 18-24 meses de edad dieron resultados similares en ambos grupos.

En el ensayo CINRGI, 186 neonatos a término y pretérmino con insuficiencia respiratoria hipóxica aguda fueron distribuidos aleatoriamente para recibir óxido nítrico (n= 97) o nitrógeno gaseoso (placebo; n= 89) con una dosis inicial de 20 ppm y reducción posterior a 5 ppm en 4 a 24 horas, con una duración media de exposición de 44 horas. El objetivo primario definido prospectivamente fue la utilización de una ECMO. El número de neonatos fue significativamente menor en el grupo tratado con Oxido Nítrico comparado con el grupo control (31% comparado con 57%, p<0,001). Además, en el grupo tratado con óxido nítrico mejoró significativamente la oxigenación evaluada por la PaO₂, OI, y el gradiente alveolo-arterial (p<0,001 para todos los parámetros). De los 97 pacientes tratados con óxido nítrico, 2 (2%) fueron retirados del estudio por presentar unos niveles de metahemoglobina >4%. La frecuencia y número de acontecimientos adversos fue similar en los dos grupos estudiados.

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

En el ensayo INOT27 se distribuyeron al azar 795 recién nacidos pretérmino (EG < 29 semanas) con insuficiencia respiratoria hipóxica para su 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 y hasta alcanzar los 21 días. El criterio principal de valoración, combinación de los criterios de valoración de eficacia de muerte o BPD a las 36 semanas de gestación, no fue significativamente diferente entre los grupos, incluso cuando se ajustó la edad de gestación como covariable (p = 0,40) o con el peso al nacimiento como covariable (p = 0,41). La ocurrencia general de hemorragia intraventricular fue de 114 (28,9%) recién nacidos tratados con óxido nítrico para inhalación (iNO) frente a 91 (22,9%) recién nacidos del grupo control. El número total de muertes en la semana 36 fue ligeramente superior en el grupo de iNO; 53/395 (13,4%) frente al grupo control 42/397 (10,6%). En el ensayo INOT25 donde se estudiaron los efectos del óxido nítrico para inhalación en recién nacidos pretérmino hipóxicos no se observaron mejorías en los recién nacidos sin BPD. Sin embargo, en este estudio no se observó diferencia alguna en la incidencia de HIV o de muerte. En el estudio BALLR1, donde también se evaluaron los efectos del óxido nítrico para inhalación en recién nacidos pretérmino pero iniciando la administración del óxido nítrico para inhalación a los 7 días y a una dosis de 20 ppm, se observó un aumento significativo en los recién nacidos vivos sin BPD en la semana de gestación 36, 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, por lo que la molécula es reactiva. En el tejido biológico, el óxido nítrico puede formar peroxinitrito con superóxido (O₂⁻), una sustancia inestable que puede dañar el tejido mediante más reacciones redox. Además, el óxido nítrico tiene afinidad con las metaloproteínas 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

se producen efectos farmacodinámicos pulmonares para concentraciones intra-via respiratorias tan bajas como de 1 ppm.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha eximido de la obligación de presentar resultados de estudios con Nomixgen en los diferentes grupos de la población pediátrica en la hipertensión pulmonar persistente y otras afecciones cardiopulmonares. (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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% a 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 productos finales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son predominantemente la metahemoglobina y el nitrato.

La disposición de la metahemoglobina se ha investigado como función del tiempo y de la concentración de exposición de óxido nítrico en neonatos 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 de 1% en el grupo de placebo y en los grupos de óxido nítrico 5 ppm y 20 ppm, pero alcanzaron aproximadamente un 5% en el grupo óxido nítrico 80 ppm. Sólo se alcanzaron niveles de metahemoglobina > 7% en los pacientes que recibieron 80 ppm, que comprendían el 35% del grupo. El tiempo medio hasta alcanzar el punto máximo de metahemoglobina fue 10 ± 9 (desviación estándar) horas (media, 8 horas) en estos 13 pacientes; pero un paciente no superó el 7% hasta transcurridas 40 horas.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios no clínicos se han observado efectos, pero únicamente a exposiciones consideradas en superiores de la máxima exposición humana tolerada, lo cual indica la poca relevancia de su uso clínico. La toxicidad aguda está relacionada a la anoxia derivada de niveles elevados de metahemoglobina.

El óxido nítrico es genotóxico en algunos sistemas de prueba. Una baja incidencia de adenocarcinoma uterino en ratas después de una exposición diaria durante dos años a una dosis humana recomendada se consideró provisionalmente un tratamiento relacionado.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad en la reproducción y carcinogénesis.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Nitrógeno.

6.2. Incompatibilidades

El producto no debe mezclarse con otro producto/equipo/dispositivo excepto los mencionados en la sección 6.6

Los equipos/dispositivos no deben ser usados simultáneamente:

El caucho butílico, la poliamida y el poliuretano. El politrifluorocloroetileno, el copolímero hexafluoropropeno-vinilideno y el politetrafluoretileno se han utilizado mucho con óxido nítrico puro y otros gases corrosivos. Se consideraron tan inertes que no se precisó realizar pruebas.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Deben seguirse todas las normas relativas a la manipulación de recipientes a presión.

Las balas deben estar protegidas para evitar roturas, caídas, materiales comburentes e inflamables, humedad, fuentes de calor o ignición.

Las balas se deben conservar a una temperatura de entre -10°C y $+50^{\circ}\text{C}$.

Las balas deben mantenerse en posición vertical y sujetarse firmemente.

Las balas deben conservarse en áreas bien ventiladas.

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

Conservación en el departamento de farmacia

Las balas deben conservarse en un lugar ventilado, limpio y cerrado bajo llave, exclusivamente para la conservación de gas medicinal. Dentro de dicho lugar debe haber una instalación separada dedicada para la conservación de balas de óxido nítrico.

Conservación en el departamento médico

La bala debe ponerse en un lugar equipado con material apropiado a fin de que se mantenga vertical.

Transporte de las balas de gas

Las balas deben transportarse con el material apropiado a fin de protegerlas del riesgo de golpes o caídas.

Durante el traslado de pacientes tratados con Nomixgen entre hospitales distintos o dentro del mismo hospital, las balas deben apartarse y sujetarse bien para mantenerlas verticales y evitar el riesgo de caída o la modificación inoportuna de administración de fármaco. Debe prestarse especial atención a la fijación del regulador de presión para evitar el riesgo de averías accidentales.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Gas para inhalación que se suministra en balas de aluminio a 150 bar de presión a 15°C con válvula de presión positiva de acero inoxidable o latón.

Las balas de gas se presentan con los siguientes volúmenes expresados en litros de agua:

Bala de 5L con $0,75\text{ m}^3$ de gas que pesa 0,85 kg.

Bala de 10L con $1,5\text{ m}^3$ de gas que pesa 1,7 kg

Bala de 20L con $3,0\text{ m}^3$ de gas que pesa 3,4 kg

Bala de 40L con $6,0\text{ m}^3$ de gas que pesa 6,8 kg

Bala de 50L con $7,5\text{ m}^3$ de gas que pesa 8,5 kg

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Todos los equipos, incluyendo conectores, tubos y circuitos, usados en la administración de óxido nítrico deben estar hechos de materiales compatibles con el gas.

Desde el punto de vista de la corrosión el sistema de administración se puede dividir en dos zonas: 1) desde la válvula de la bala de gas hasta el humidificador (gas seco) y 2) desde el humidificador hasta la salida (gas húmedo que puede contener NO₂).

Los estudios demuestran que las mezclas de óxido nítrico seco pueden usarse con la mayoría de los materiales. No obstante, la presencia de dióxido de nitrógeno y humedad crean una atmósfera agresiva.

Entre los materiales de construcción metálicos, se recomienda únicamente el acero inoxidable. Los polímeros analizados que pueden ser usados en los sistemas de administración del óxido nítrico incluyen polietileno (PE) y polipropileno (PP).

El caucho butílico, la poliamida y el poliuretano no deberían ser utilizados. El politrifluorocloroetileno, el copolímero hexafluoropropeno-vinilideno y el politetrafluoretileno han sido extensamente utilizados con el óxido nítrico puro y otros gases corrosivos. Son considerados inertes por lo que su comprobación no es necesaria.

Instrucciones de uso/manipulación de Nomixgen

Para evitar todo tipo de incidentes, deben respetarse absolutamente las siguientes instrucciones.

- antes de usar, debe comprobarse la buena condición del material
- las balas deben apartarse y sujetarse bien para evitar una caída inoportuna
- la válvula no debe abrirse de forma violenta
- si la válvula de la bala no está protegida por un tapón o una cubierta, no utilice la bala
- debe utilizarse una conexión específica para uso medicinal, en total cumplimiento con las directrices y un regulador de presión que admita una presión equivalente al menos a 1,5 de la posible presión de funcionamiento máxima (200 bares) de la bala
- el regulador de presión debe purgarse con la mezcla de nitrógeno/óxido nítrico antes de cada nuevo uso para imposibilitar la inhalación de dióxido de nitrógeno
- si la válvula es defectuosa, no debe intentar repararse
- el regulador de presión no debe apretarse con alicates, ya que podría aplastarse la junta

Instrucciones para la eliminación de la bala.

Cuando la bala esté vacía, no la tire. El proveedor recogerá las balas de gas vacías.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

NIPPON GASES ESPAÑA S.L.U.

C/Orense, 11

28020 - Madrid.

ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/02/2015