

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neophyr 225 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal
Neophyr 450 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal
Neophyr 1000 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Óxido nítrico 225 ppm mol/mol.
Óxido nítrico 450 ppm mol/mol.
Óxido nítrico 1000 ppm mol/mol.

Para óxido nítrico (NO) 225 ppm mol/mol

Óxido nítrico (NO) 0,225 ml en
Nitrógeno (N₂) 999,775 ml.

Para óxido nítrico (NO) 450 ppm mol/mol

Óxido nítrico (NO) 0,450 ml en
Nitrógeno (N₂) 999,55 ml.

Para óxido nítrico (NO) 1000 ppm mol/mol

Óxido nítrico (NO) 1 ml en
Nitrógeno (N₂) 999 ml.

Una bala de gas de 2 litros llenada a 150 bar proporciona 300 l de gas a una presión de 1 bar a 15 °C.

Una bala de gas de 10 litros llenada a 150 bar proporciona 1500 l de gas a una presión de 1 bar a 15 °C.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas comprimido medicinal.
Gas incoloro e inodoro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Neophyr, en combinación con ventilación asistida y otros principios activos adecuados, está indicado:

- para el tratamiento de neonatos ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada con evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, con el fin de mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea;
- como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar perioperatoria en adultos y recién nacidos, lactantes y niños pequeños, niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 0-17 años en asociación con la cirugía cardíaca, con el fin de reducir de forma selectiva la tensión arterial pulmonar y mejorar la función ventricular derecha y la oxigenación.

4.2. Posología y forma de administración

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN)

La prescripción del óxido nítrico debe ser supervisada por un médico con experiencia en cuidados intensivos neonatales.

La prescripción debe limitarse a aquellas unidades de cuidados neonatales que hayan recibido una formación adecuada en el uso de sistemas de administración de óxido nítrico. Neophyr debe administrarse únicamente de acuerdo con la prescripción de un neonatólogo.

Neophyr debe usarse en neonatos ventilados cuya duración de la ventilación asistida se prevea >24 horas. Neophyr debe usarse únicamente tras haberse 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 cirugía cardíaca

La prescripción del óxido nítrico debe ser supervisada por un médico con experiencia en anestesia cardiotorácica y cuidados intensivos. La prescripción debe limitarse a aquellas unidades de cuidados cardiotorácicos que hayan recibido una formación adecuada en el uso de sistemas de administración de óxido nítrico. Neophyr debe administrarse únicamente de acuerdo con la prescripción de un anestesta o de un médico especialista en cuidados intensivos.

Posología

La posología se determinará en función de la condición médica del paciente.

Debido al riesgo potencial de formación de NO₂, debe llevarse a cabo una monitorización continua del nivel de NO₂.

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN)

Recién nacidos de ≥ 34 semanas de gestación: La dosis máxima recomendada de Neophyr es de 20 ppm y no debe superarse esta dosis. En cuanto sea posible, y en las primeras 4-24 horas de terapia, la dosis debe ir reduciéndose gradualmente a 5 ppm o menos, ajustándola en función de las necesidades de cada paciente, siempre que los parámetros clínicos (oxigenación, tensión arterial pulmonar) se encuentren dentro de los límites deseados. La terapia con óxido nítrico inhalado debe mantenerse a 5 ppm hasta que se observe una mejora de la oxigenación en el neonato, de manera que la fracción de oxígeno inhalado se reduzca por debajo del 60 % ($FiO_2 < 0,60$).

Puede continuarse con el tratamiento hasta 96 horas o hasta que se resuelva la desaturación de oxígeno y el paciente esté listo para la retirada gradual del tratamiento con Neophyr. La duración del tratamiento debe limitarse al período más breve posible. Aunque la duración es variable, habitualmente es inferior a 4 días. Si no se produjese una respuesta al óxido nítrico inhalado, consulte la sección 4.4

Retirada gradual

Se intentará retirar gradualmente el tratamiento con Neophyr una vez disminuya sustancialmente la ventilación asistida o después de 96 horas de tratamiento. Una vez que se haya decidido interrumpir la terapia con óxido nítrico inhalado, debe reducirse la dosis a 1 ppm durante 30 minutos a una hora. Si no se produjese ningún cambio en la oxigenación durante la administración de Neophyr a 1 ppm, deberá incrementarse el FiO_2 un 10 %, deberá interrumpirse la terapia con Neophyr y se deberá supervisar atentamente a los neonatos por si presentaran signos de hipoxemia. Si la oxigenación se reduce >20 %, deberá reanudarse la terapia con Neophyr a 5 ppm y considerarse su interrupción al cabo de 12-24 horas. Cuando no se les pueda retirar el tratamiento con Neophyr a los 4 días, los neonatos serán objeto de un estudio diagnóstico intensivo en busca de otras enfermedades.

Hipertensión pulmonar asociada a cirugía cardíaca

Neophyr debe usarse únicamente tras haberse optimizado el tratamiento conservador. Neophyr debe administrarse bajo estrecha vigilancia de los parámetros hemodinámicos y la oxigenación.

Recién nacidos, lactantes y niños pequeños, niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 0-17 años

La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 10 ppm (partes por millón) de gas inhalado. La dosis puede incrementarse hasta 20 ppm si la dosis inferior no ha producido efectos clínicos suficientes. Debe administrarse la dosis más baja que resulte eficaz, debiendo reducirse gradualmente a 5 ppm siempre que la tensión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas con esta dosis inferior.

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. La dosis puede incrementarse hasta 40 ppm si la dosis inferior no ha producido efectos clínicos suficientes. Debe administrarse la dosis más baja que resulte eficaz, debiendo reducirse gradualmente a 5 ppm siempre que la tensión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas con esta dosis inferior.

Los efectos del óxido nítrico inhalado son rápidos, y a los 5-20 minutos ya se observa una reducción de la tensión arterial pulmonar y una mejora de la oxigenación. En el caso de que la respuesta sea insuficiente, puede valorarse un reajuste de la dosis después de 10 minutos como mínimo.

Debe considerarse la interrupción del tratamiento si no se observan de manera clara 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 NO inhalado se administró durante períodos de hasta 7 días en la fase perioperatoria, pero el tiempo de tratamiento habitual es de 24-48 horas.

Retirada gradual

Se intentará retirar gradualmente el tratamiento con Neophyr tan pronto como se hayan estabilizado los parámetros hemodinámicos, la ventilación asistida y el soporte inotrópico. La retirada de la terapia con óxido nítrico 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 Neophyr.

Una reducción demasiado rápida de la terapia 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.

Información adicional sobre poblaciones especiales

No se ha podido recabar información relevante a efectos de recomendaciones de ajuste de la posología en poblaciones especiales tales como sujetos con daños renales/hepáticos o geriátricos. Por tanto, se recomienda extremar la precaución con estas poblaciones.

Dado que aún no se ha determinado la seguridad y eficacia del óxido nítrico inhalado en bebés prematuros de menos de 34 semanas de gestación, no se puede hacer ninguna recomendación ni posología.

Forma de administración

Para uso por inhalación.

Las modalidades de administración de Neophyr pueden modificar el perfil de toxicidad del medicamento. Deben seguirse las recomendaciones de administración.

El óxido nítrico se administra normalmente a los pacientes por inhalación mediante ventilación mecánica tras haberse diluido con una mezcla de oxígeno/aire usando un dispositivo de óxido nítrico que haya sido homologado para uso clínico con arreglo a la normativa de la Unión Europea (marcado CE). Está

contraindicada la administración endotraqueal directa sin dilución debido al riesgo de lesión local de la membrana mucosa al entrar en contacto con el gas.

El NO debe mezclarse correctamente con los demás gases en el circuito del ventilador. Se aconseja asegurarse de que el tiempo de contacto entre el óxido nítrico y el oxígeno dentro del circuito inspiratorio sea lo más breve posible, con el fin de limitar el riesgo de que se formen derivados de la oxidación tóxicos en el gas inhalado.

El sistema de administración debe suministrar una concentración constante de Neophyr inhalado, independientemente del equipo y de la modalidad de ventilación que se utilice.

Con el fin de evitar errores de posología, debe regularse continuamente la concentración de Neophyr inhalada en la rama inhalatoria del circuito cerca del paciente, y cerca de la punta del tubo endotraqueal. La concentración de dióxido de nitrógeno (NO_2) y FiO_2 también debe regularse en el mismo lugar empleando un dispositivo de monitorización calibrado y homologado por la UE.

La concentración de NO_2 en la mezcla inhalada debe ser lo más baja posible. Si la concentración de NO_2 supera 1 ppm, deberá reducirse la dosis de Neophyr y/o FiO_2 , habiendo descartado cualquier posible funcionamiento incorrecto del sistema de administración.

Para la seguridad del paciente, deben configurarse alarmas pertinentes para Neophyr ($\text{NO} \pm 2$ ppm de la dosis prescrita), NO_2 (máximo 1 ppm) y FiO_2 ($\pm 0,05$: la fracción de oxígeno inhalado no debe variar en más del 5 %).

Si se produjese un cambio inesperado en la concentración de Neophyr, deben consultarse las instrucciones de uso del dispositivo de administración.

Se debe monitorizar la presión de la bala de gas de Neophyr para permitir un cambio de la bala de gas sin tener que interrumpir ni modificar el tratamiento. También debe disponerse de balas de repuesto para permitir realizar los cambios en el momento adecuado.

Debe haber 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.

La terapia con Neophyr debe estar disponible para la ventilación mecánica y manual, durante el transporte del paciente y durante las operaciones de reanimación. El médico debe tener un sistema de administración de óxido nítrico de reserva.

Monitorización de la formación de dióxido de nitrógeno

El dióxido de nitrógeno (NO_2) se forma rápidamente en mezclas de gases que contienen óxido nítrico y O_2 . Al contacto con el oxígeno, el óxido nítrico producirá dióxido de nitrógeno (NO_2) en cantidades variables en función de las concentraciones de NO y O_2 . El NO_2 es un gas tóxico que puede provocar una reacción inflamatoria en el aparato respiratorio; por este motivo, debe supervisarse atentamente su producción.

Inmediatamente antes de empezar el tratamiento en cada paciente, es necesario aplicar los procedimientos adecuados para purgar el sistema de NO_2 .

La concentración de NO_2 debe mantenerse lo más baja posible (por debajo de 0,5 ppm). Si el nivel de NO_2 es $> 0,5$ ppm, debe revisarse el sistema de administración de acuerdo con las instrucciones de uso del dispositivo.

Monitorización de la formación de metahemoglobina (MetHb)

Tras su inhalación, los compuestos finales del óxido nítrico que lleguen a la circulación sistémica serán principalmente metahemoglobina y nitrato. El nitrato se excreta fundamentalmente a través del sistema urinario y la metahemoglobina se reduce mediante la metahemoglobina reductasa.

Los recién nacidos y bebés presentan niveles reducidos de actividad de la MetHb reductasa en comparación con los adultos, por lo que deben supervisarse las concentraciones de metahemoglobina en la sangre. El nivel de MetHb debe medirse en el plazo de 1 hora desde el inicio de la terapia con Neophyr mediante un analizador que distinga correctamente la hemoglobina fetal de la MetHb. Si la MetHb es $> 2,5$ %, deberá reducirse la dosis de Neophyr 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 sometidos a cirugía cardíaca, debe medirse el nivel de metahemoglobina en el plazo de una hora desde el comienzo de la terapia con Neophyr. Si la fracción de metahemoglobina aumenta hasta un nivel que pueda comprometer el correcto suministro de oxígeno, se deberá reducir la dosis de Neophyr y considerar la administración de medicamentos reductores tales como el azul de metileno.

Límites de exposición para el personal del hospital

La legislación en materia laboral establece los límites máximos de exposición (exposición media) del personal hospitalario al óxido nítrico y al dióxido de nitrógeno.

Es obligatorio llevar a cabo una monitorización de los niveles atmosféricos de NO₂ de acuerdo con las normas nacionales de seguridad.

Formación acerca del sistema de administración

El personal hospitalario debería recibir formación conforme a las instrucciones de uso del dispositivo de administración.

4.3. Contraindicaciones

- Neonatos con una dependencia diagnosticada de la derivación derecha-izquierda del flujo sanguíneo, o con una derivación izquierda-derecha del flujo sanguíneo significativa.
- 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 incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones para evitar exposiciones durante la terapia con Neophyr inhalado

- Siga los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) a la hora de preparar y usar Neophyr.
- Instale sistemas de extracción en los ventiladores para capturar el aire exhalado por el paciente.
- Tome muestras de aire a la hora de instruir a terapeutas sobre cómo usar el tratamiento con iNO.
- Pueden facilitarse dispositivos portátiles de alarma personal que avisen al personal si los niveles ambientales de NO o NO₂ superasen los límites establecidos por la normativa en materia de seguridad laboral.

Precauciones para evitar vaciar accidentalmente una bala de gas y otras medidas

Es muy infrecuente que se produzca una fuga espontánea de óxido nítrico a partir de una bala de gas debido a los exhaustivos controles que se realizan en las zonas de llenado. Puede producirse un escape accidental si la bala sufre una caída fuerte que dañe la válvula produciendo una fuga. Para evitarlo:

- El personal del hospital siempre debe fijar la bala de gas en posición vertical y asegurarse de que esté bien sujeta para evitar que se caiga o vuelque.
- Las balas de gas deben manipularse con cuidado, asegurándose de que no sufran caídas ni sacudidas violentas.
- Mueva las balas de gas usando exclusivamente vehículos y equipos del tipo y tamaño adecuados para tal fin.
- Si se produce un escape accidental, las fugas de NO pueden detectarse por su color característico marrón anaranjado y por un penetrante olor metálico y dulce. Las medidas recomendadas consisten en evacuar la habitación y abrir las ventanas que den al exterior.
- En almacenamientos en armarios o vitrinas, debe instalarse un ventilador que proporcione un escape directo al exterior para mantener una presión negativa dentro de la zona de almacenamiento de la bala de gas.
- Podría resultar útil instalar sistemas de supervisión de NO y N₂ para una supervisión continua de las

concentraciones de NO y N₂ en zonas cerradas de almacenamiento de balas de gas NO y en zonas de cuidados respiratorios para alertar a los trabajadores en el caso de un escape accidental (el gas nitrógeno podría desplazar el aire ambiental y reducir el nivel de oxígeno en el entorno).

Valoración de la respuesta al tratamiento

En neonatos de ≥34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a indicios clínicos o ecocardiográficos de hipertensión pulmonar, una parte de los pacientes que reciben terapia con NO inhalado no responde al tratamiento. La tasa de pacientes que no responden al tratamiento varía del 30 % al 45 %, dependiendo de los valores clínicos establecidos previamente para una respuesta favorable. Algunos indicadores de respuesta convencionales incluyen un aumento del 20 % del índice de oxigenación y/o una reducción del 20 % de la tensión arterial pulmonar. En niños, se ha señalado una menor respuesta a la oxigenación en neonatos con síndrome de aspiración meconial.

Además, los ensayos clínicos no han permitido demostrar la eficacia del uso de NO inhalado en pacientes con hernia diafrágica congénita.

Si la respuesta clínica no se considera adecuada después de 4-6 horas de administración de Neophyr, se deberían tener en consideración las siguientes posibilidades:

- Si la condición del paciente sigue deteriorándose o no presenta mejoría, habiéndose definido la situación con arreglo a criterios previamente establecidos, se tendrá en consideración el uso de un sistema de reanimación como la oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), siempre que esté indicado y que sea posible. Si persistiesen niveles altos del índice de oxigenación (>20) o del gradiente alveolo-arterial de oxígeno (AaO₂ >600) después de 4 horas de terapia con iNO, será necesario iniciar urgentemente la terapia con OMEC.
- Si no se produce una respuesta a la administración de Neophyr, deberá suspenderse el tratamiento pero sin interrumpirse de forma repentina, para evitar provocar un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) y/o un deterioro de la oxigenación de la sangre (PaO₂). Ambas situaciones también pueden ocurrir en recién nacidos que no muestren una respuesta evidente al tratamiento con Neophyr. La suspensión gradual del óxido nítrico inhalado debe realizarse con precaución (ver sección 4.2 Posología y forma de administración: suspensión).
- En el caso de pacientes que vayan a ser trasladados a otro hospital, debe garantizarse el suministro de óxido nítrico durante el transporte del paciente con el fin de evitar cualquier deterioro de su estado de salud como consecuencia de una interrupción repentina del tratamiento con Neophyr.

Monitorización de la función ventricular

Respecto a la comunicación interventricular o interauricular, la inhalación de Neophyr causa un aumento en la derivación sanguínea izquierda-derecha debido al efecto vasodilatador del óxido nítrico en el pulmón. El aumento de flujo sanguíneo pulmonar en pacientes con disfunción ventricular izquierda puede producir insuficiencia cardíaca y la formación de edema pulmonar. En ese caso, es importante efectuar una supervisión cuidadosa del gasto cardíaco, presión auricular izquierda o de la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Por tanto, se recomienda que, antes de administrar el óxido nítrico, se lleve a cabo un cateterismo de la arteria pulmonar o un examen ecocardiográfico de la hemodinámica central.

El óxido nítrico inhalado debe usarse con precaución en pacientes con disfunciones cardíacas complejas en los que una presión alta de la arteria pulmonar sea importante para el mantenimiento de la circulación.

El óxido nítrico inhalado también debe usarse con precaución en pacientes con una función ventricular izquierda comprometida y una presión de enclavamiento capilar pulmonar de referencia elevada, dado que puede existir un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (por ej. edema pulmonar).

Para la identificación de receptores de trasplante de corazón en pacientes con cardiomiopatía dilatada, un vasodilatador intravenoso y terapia inotrópica contribuirán a mejorar la función ventricular y prevenir la elevación de las presiones de llenado del lado izquierdo como resultado del aumento del retorno venoso pulmonar.

Monitorización de la hemostasia

Los ensayos en animales han demostrado que el NO puede interaccionar con la hemostasia provocando un aumento del tiempo de sangrado. Los datos relativos a humanos adultos son contradictorios no habiéndose observado un aumento de complicaciones hemorrágicas significativas en ensayos controlados aleatorios en recién nacidos.

Se recomienda una monitorización de los tiempos de sangrado durante el curso de la administración de Neophyr por un período superior a las 24 horas en pacientes con anomalías plaquetarias funcionales o cuantitativas, un déficit en los factores de coagulación o que estén recibiendo tratamiento con anticoagulantes.

Interrupción de la terapia

La dosis de Neophyr no debe interrumpirse bruscamente, dado que se podría producir un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) y/o un empeoramiento de la oxigenación sanguínea (PaO₂). También puede producirse un deterioro de la oxigenación y elevación de la PAP en neonatos sin respuesta evidente a Neophyr. La retirada gradual del óxido nítrico inhalado debe realizarse 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 la metahemoglobina

Gran parte del óxido nítrico para inhalación se absorbe de manera sistémica. Las sustancias finales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son fundamentalmente la metahemoglobina y el nitrato. Es necesario monitorizar la concentración de metahemoglobina en sangre (ver sección 4.2).

Formación del dióxido de nitrógeno (NO₂)

El NO₂ se forma rápidamente en presencia de mezclas gaseosas que contienen óxido nítrico y O₂; 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.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Se han notificado casos potencialmente mortales de edema pulmonar con óxido nítrico en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por tanto, hay que evaluar cuidadosamente la posibilidad de una enfermedad venooclusiva si aparecen signos de edema pulmonar tras la administración de óxido nítrico a pacientes con hipertensión pulmonar. Si se confirma, hay que suspender el tratamiento.

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 puede excluirse la existencia de interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos empleados en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica.

Oxígeno: En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente formando derivados que son tóxicos para el epitelio bronquiolar y la membrana alveolo-capilar. El dióxido de nitrógeno (NO₂) es el principal compuesto que se forma y puede provocar inflamación y daño en las vías respiratorias. También se dispone de datos sobre la aplicación en animales que sugieren una mayor 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 un intervalo de dosis de < 20 ppm de óxido nítrico. Si, en cualquier momento, la concentración de NO₂ superase 1 ppm, deberá reducirse inmediatamente la dosis de óxido nítrico. Consulte la información sobre la monitorización del NO₂ en la sección 4.2.

Donantes de NO: Los compuestos donantes de óxido nítrico —entre ellos, el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina— pueden ejercer un efecto aditivo con Neophyr respecto al riesgo de desarrollar metahemoglobinemia.

Inductores de la metahemoglobina: Existe un mayor riesgo de desarrollar metahemoglobinemia si se administran medicamentos que aumentan las concentraciones de metahemoglobina junto con óxido nítrico (por ej. alquil nitratos, sulfonamidas y prilocaína). Por consiguiente, los medicamentos que aumentan la metahemoglobina deben usarse con precaución durante la terapia con óxido nítrico inhalado.

La prilocaína puede causar metahemoglobinemia independientemente de si se administra por vía oral, parenteral o tópica. Se deben extremar las precauciones si se administra Neophyr al mismo tiempo que otros medicamentos que contengan prilocaína.

Se han notificado efectos sinérgicos con la administración de vasoconstrictores (almitrina, fenilefrina), prostaciclina e inhibidores de fosfodiesterasa, sin un aumento de los efectos adversos.

El óxido nítrico inhalado se ha usado simultáneamente con tolazolina, dopamina, dobutamina, esteroides, surfactantes y ventilación de alta frecuencia, sin observarse interacciones entre medicamentos.

Estudios experimentales sugieren que el óxido nítrico y el dióxido de nitrógeno pueden presentar una reacción química con los surfactantes y sus proteínas sin consecuencias clínicas demostradas.

El uso combinado con otros vasodilatadores (por ej. sildenafil) no ha sido estudiado en profundidad. La información disponible sugiere la existencia de efectos aditivos sobre la circulación central, la presión arterial pulmonar y la función ventricular derecha. El óxido nítrico inhalado debe combinarse con precaución con otros vasodilatadores que actúen a través de los sistemas GMPc o AMPc.

Aunque no se han llevado a cabo estudios controlados, no se han observado interacciones con alimentos en ensayos clínicos realizados en pacientes con una administración ambulatoria prolongada.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se conoce el efecto de la administración de Neophyr en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes (ver sección 5.3).

Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Neophyr no debe usarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario, como en situaciones en las que sea necesario aplicar equipos de soporte vital.

Lactancia

Se desconoce si Neophyr se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado en animales la excreción de Neophyr en la leche. Debe evitarse la exposición al óxido nítrico en humanos durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bebés y pacientes hospitalizados: No procede.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Una interrupción brusca de la administración del óxido nítrico inhalado puede provocar un efecto rebote, una reducción de la oxigenación y un aumento de la presión central, con la consiguiente reducción de la presión sanguínea sistémica. El efecto rebote es la reacción adversa más común asociada al uso clínico de Neophyr. El efecto rebote puede observarse 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, crisis que requiriesen una terapia anticonvulsiva, hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que figuran en la tabla siguiente proceden del estudio CINGRI (Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group), de la revisión de la literatura científica de dominio público, y de la vigilancia de seguridad postcomercialización (la tabla siguiente muestra las reacciones adversas que se produjeron al menos en un 5 % de los pacientes que recibieron iNO en el contexto del estudio del CINGRI). Las reacciones adversas se definen de acuerdo con las frecuencias estipuladas por la convención MedDRA: 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 ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	-	-
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipokalemia	-	-
Trastornos del sistema nervioso	-		Dolor de cabeza*
Trastornos vasculares	Hipotensión	-	Aumento de la presión arterial pulmonar** Hipotensión**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Atelectasia	-	-
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia		
Exploraciones complementarias			Aumento de la metahemoglobina, Hipoxemia**

* Datos de la vigilancia de seguridad postcomercialización del medicamento (*Post-Marketing Safety Surveillance*, PMSS); síntoma experimentado por el personal asociado a una exposición ambiental accidental.

** Datos de la vigilancia de seguridad postcomercialización del medicamento (*Post-Marketing Safety Surveillance*, PMSS); efectos asociados a una suspensión brusca del medicamento, y errores de posología asociados al sistema de administración. Se han descrito reacciones rápidas de rebote como vasoconstricción pulmonar intensa tras una suspensión repentina de la terapia con óxido nítrico inhalado, precipitando el colapso cardiovascular.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La terapia con 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 de Neophyr se manifiesta mediante un aumento de la metahemoglobina y del NO₂. Un nivel elevado de NO₂ puede provocar lesiones pulmonares agudas. El aumento de la metahemoglobinemia reduce la capacidad de suministro de oxígeno del sistema circulatorio. En estudios clínicos, los niveles de

$\text{NO}_2 > 3$ ppm o los niveles de metahemoglobina $> 7\%$ se trataron mediante una reducción (o interrupción) de la dosis de iNO.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del sistema respiratorio, código ATC R07AX01.

El óxido nítrico es un compuesto producido por muchas células del cuerpo. Relaja el músculo liso vascular al unirse a la mitad hemo de la guanilato ciclasa citosólica, activando la guanilato ciclasa y aumentando los niveles intracelulares de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica (GMPc), lo cual produce a su vez una vasodilatación. Al inhalarse, el óxido nítrico produce una vasodilatación pulmonar selectiva.

El iNO parece aumentar la presión parcial del oxígeno arterial (PaO_2) dilatando los vasos pulmonares en las zonas mejor ventiladas del pulmón, redistribuyendo el flujo sanguíneo pulmonar lejos de las regiones pulmonares con índices bajos de ventilación/perfusión (V/Q) y desplazándolo hacia regiones con índices normales.

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) se produce como un defecto primario de desarrollo o como un problema secundario a otras enfermedades tales como el síndrome de aspiración meconial (SAM), neumonía, septicemia, enfermedad de la membrana hialina, hernia diafragmática congénita (HDC) e hipoplasia pulmonar. En estos estados, la resistencia vascular pulmonar (RVP) es alta, lo cual produce hipoxemia secundaria a la derivación sanguínea derecha-izquierda a través del conducto arterioso abierto y del foramen oval. En neonatos con HPPRN, el iNO puede mejorar la oxigenación (como indican los aumentos significativos de la PaO_2).

Se ha investigado la eficacia del iNO 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 O_2 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 Óxido 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 PaO_2 , 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 en la presión arterial pulmonar debido a una vasoconstricción pulmonar. Se ha demostrado que el óxido nítrico inhalado reduce 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 (edad gestacional < 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 produce una reacción química con el oxígeno por la cual se forma dióxido de nitrógeno.

El óxido nítrico posee un electrón no emparejado, que hace que la molécula sea reactiva. En tejido biológico, el óxido nítrico puede formar peroxinitrito con superóxido (O_2^-), un compuesto inestable que puede causar daños tisulares mediante otras reacciones de oxidación-reducción. Además, el óxido nítrico posee afinidad con las metaloproteínas y también puede reaccionar con grupos sulfhidrilos en compuestos nitrosilo de formación de proteínas. No se conoce la importancia clínica de la reactividad química del óxido nítrico en el tejido. Los estudios demuestran que el óxido nítrico presenta efectos farmacodinámicos pulmonares incluso a concentraciones bajas de tan solo 1 ppm en las vías respiratorias.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con iNO realizados en todos los subconjuntos de la población pediátrica en caso de hipertensión pulmonar persistente y otras enfermedades cardíacas pulmonares. (Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del óxido nítrico han sido estudiadas en adultos. El óxido nítrico es absorbido sistémicamente tras su inhalación. La mayor parte atraviesa el lecho capilar pulmonar, donde se combina con la hemoglobina, que presenta una saturación de oxígeno del 60 % al 100 %. A este nivel de saturación de oxígeno, el óxido nítrico se combina predominantemente con la oxihemoglobina para producir metahemoglobina y nitrato. Con una saturación de oxígeno baja, el óxido nítrico puede combinarse con la deoxihemoglobina para formar de manera transitoria 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, los cuales interactúan con la oxihemoglobina para producir metahemoglobina y nitrato.

De esta forma, los productos finales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son fundamentalmente metahemoglobina y nitrato.

Se ha investigado la disposición de la metahemoglobina como función temporal y de la concentración de exposición al óxido nítrico en recién nacidos con insuficiencia respiratoria. Las concentraciones de metahemoglobina aumentan durante las primeras 8 horas de exposición al óxido nítrico. Los niveles medios de metahemoglobina se mantuvieron por debajo del 1 % en el grupo del placebo y en los grupos a los que se administraron 5 ppm y 20 ppm de iNO, pero alcanzaron aproximadamente un 5 % en el grupo al que se administró 80 ppm de iNO. Solo se alcanzaron niveles de metahemoglobina superiores al 7 % en los pacientes que recibieron 80 ppm, que comprendían el 35 % del grupo. El tiempo medio hasta alcanzar el nivel máximo de metahemoglobina fue de 10 ± 9 (desviación estándar) horas (media de 8 horas) en estos 13 pacientes; no obstante, un paciente no superó el 7 % hasta transcurridas 40 horas.

Se ha identificado el nitrato como el metabolito predominante del óxido nítrico excretado en la orina, representando más de un 70 % de la dosis de óxido nítrico inhalada. El nitrato es eliminado del plasma por el riñón a un ritmo que se acerca al de la filtración glomerular.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad de dosis única y repetidas en roedores solo se observaron reacciones con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. La toxicidad está relacionada con la anoxia resultante de unos niveles de metahemoglobina elevados.

No se han realizado estudios de toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

Una batería de ensayos de genotoxicidad ha demostrado el potencial mutagénico del óxido nítrico en algunos sistemas *in vitro* y la ausencia de un efecto clastogénico *in vivo*. Esto puede estar relacionado con la formación de nitrosaminas mutagénicas, alteraciones del ADN o un deterioro de los mecanismos de reparación del ADN. De forma provisional, se consideró que la reducción de la incidencia de adenocarcinomas uterinos en ratas tras una exposición diaria a la dosis recomendada para humanos durante dos años estaba relacionada con el tratamiento. No se conoce la importancia de estos resultados para su uso clínico en neonatos, ni los efectos potenciales sobre las células germinales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Nitrógeno

6.2. Incompatibilidades

Consulte las incompatibilidades con otros medicamentos en la sección 4.5.

El sistema de administración debe estar aprobado para el uso con NO, ver sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años (bala de gas de 2 l)

3 años (bala de gas de 10 l)

6.4. Precauciones especiales de conservación

Debe respetarse toda la normativa relativa a la manipulación de recipientes a presión.

El almacenamiento del producto debe ser supervisado por especialistas en el hospital. Las balas de gas deben almacenarse en habitaciones bien ventiladas o en naves ventiladas en las que estén protegidas de la lluvia y de la luz solar directa.

Las balas deben almacenarse a una temperatura entre -10 y +50 °C.

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

Almacenamiento en el departamento de farmacia

Las balas de gas deben mantenerse en un lugar designado exclusivamente para el almacenamiento de gases medicinales que esté bien ventilado, limpio y cerrado con llave. Dentro de dicho lugar debe haber una instalación especial separada para el almacenamiento de balas de gas óxido nítrico.

Almacenamiento en departamento médico

La bala de gas debe situarse en una zona en la que existan equipos adecuados para garantizar que la bala se mantenga en posición vertical.

Transporte de las balas de gas

Las balas de gas deben transportarse con el material adecuado con el fin de protegerlas del riesgo de sufrir golpes y caídas. Durante el traslado de pacientes tratados con Neophyr entre hospitales distintos o dentro del mismo hospital, las balas de gas deben almacenarse de forma segura, de modo que se mantengan en posición vertical y se evite el riesgo de que se caigan o la modificación inoportuna de administración de fármaco. Asimismo, se debe prestar particular atención a la fijación del regulador de presión de manera que se evite el riesgo de caídas accidentales.

No utilice Neophyr después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la bala de gas. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Balas de gas con una capacidad de 2 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol).

Una bala de gas de 2 litros llenada a 150 bar contiene aproximadamente 0,35 kg de gas.

o

Balas de gas con una capacidad de 10 l (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol).

Una bala de gas de 10 litros llenada a 150 bar contiene aproximadamente 1,77 kg de gas.

Las balas fabricadas mediante una aleación de aluminio presentan un cuerpo pintado de blanco y una ojiva pintada de turquesa.

Están equipadas con una válvula de acero inoxidable de presión residual con un conector de salida específico del tipo ISO 5145 (2004).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Todos los equipos empleados—incluidos los conectores, tubos y circuitos— deben ser un dispositivo médico cuyo uso previsto sea la administración de NO.

Para evitar accidentes, consulte las instrucciones de uso del dispositivo.

Al menos, deben respetarse estrictamente las siguientes instrucciones:

- Comprobar que el equipo funciona correctamente antes de utilizarlo.
- Sujetar firmemente las balas utilizando cadenas o ganchos en su soporte para evitar caídas accidentales.
- Nunca abrir una válvula de forma brusca.
- No manipular una bala de gas cuya válvula no esté protegida por un protector.
- Usar un conector ISO 5145 (2004) específico: n.º 29 específico NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR.
- No intentar reparar una válvula defectuosa.
- Evacuar los gases exhalados al exterior (evitando zonas en las que puedan acumularse). Antes de usar el sistema, es necesario asegurarse de que la habitación disponga de un sistema de ventilación adecuado para evacuar los gases en el caso de producirse un accidente o fugas accidentales.
- Si hay un escape accidental, las fugas gaseosas de NO pueden detectarse por un característico color marrón anaranjado y un intenso olor dulce y metálico. Las acciones recomendadas son evacuar la habitación y abrir las ventanas al exterior.
- Límites de exposición para el personal (ver sección 4.2: Posología y vía de administración).

Instrucciones para la eliminación de las balas de gas:

Cuando la bala esté vacía, no deberá ser eliminada junto con otros residuos: las balas vacías serán recogidas por el proveedor.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SOL FRANCE SUCURSAL EN ESPAÑA

Calle Yeso, num. 2

28500 Arganda del Rey - (Madrid)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Neophyr 225 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal: 81849

Neophyr 450 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal: 81850

Neophyr 1000 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal: 81848

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2018

Fecha de la última renovación: 16/02/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)