

Instructivo

INOMAX es un gas para inhalación que contiene óxido nítrico (NO) y es una solución de producto a granel (NO) en nitrógeno (N₂) grado 5 que causa vasodilatación de vasculatura pulmonar hipertensiva.

Formulación:

Cada cilindro con gas contiene:

Óxido Nítrico (NO).....800 ppm

Nitrógeno (N₂) grado 5.....999,200 ppm

Indicaciones:

Vasodilatador de la vasculatura pulmonar hipertensiva

INOMAX, junto con el apoyo ventilatorio y otros agentes apropiados, está indicado en el tratamiento de neonatos de término (más de 34 semanas de gestación) que presentan falla respiratoria hipóxica asociada con hipertensión pulmonar (comprobada clínicamente o mediante ecocardiografía), con el fin de mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea.

Contraindicaciones:

INOMAX no debe usarse para el tratamiento de neonatos de los que se sepa que dependen de una derivación (shunt) sanguínea derecho-izquierdo.

Advertencias especiales y precauciones de uso

En los ensayos clínicos no se ha demostrado la eficacia del óxido nítrico inhalado en el tratamiento de pacientes con hernia diafrágica congénita.¹

Insuficiencia cardíaca

El aumento de la precarga del lado izquierdo del corazón, asociado con cualquier vasodilatación pulmonar conseguida con el óxido nítrico, podría ocasionar un empeoramiento de una disfunción preexistente del ventrículo izquierdo, ya sea mediante ecocardiograma o mediante angiografía.

Suspensión del tratamiento y efecto de rebote

La administración de INOMAX no debe suspenderse bruscamente, ya que eso podría generar un aumento de la presión de la arteria pulmonar (PAP) o un empeoramiento de la oxigenación sanguínea (PaO₂). Después de la suspensión brusca del tratamiento con óxido nítrico inhalado se han descrito rápidas reacciones del rebote, tales como, aumento de la vasoconstricción pulmonar é hipoxemia, que condujeron a un paro cardiorrespiratorio.^{2,3,4} El paciente deberá tratarse aumentando la FiO₂ y/o reiniciando el tratamiento con óxido inhalado hasta que se haya resuelto la patología subyacente. La suspensión del óxido nítrico inhalado debe realizarse con precaución. Ver la sección Posología y método de administración – interrupción del tratamiento.

El deterioro de la oxigenación y aumento de la PAP también podría aparecer en neonatos que aparentemente no han respondido al INOMAX. Si se considera que la respuesta clínica es inadecuada pasadas 4 a 6 horas del inicio del tratamiento con INOMAX, deberá contemplarse alguna de las acciones que se indica a continuación:

en el caso de pacientes que van a ser enviados a otro hospital y para prevenir un empeoramiento de su situación tras la suspensión brusca de INOMAX, deberá garantizarse la disponibilidad del óxido nítrico durante el traslado. Si el deterioro persiste o no hay mejoría (definidos por criterios basados en las circunstancias del caso), deberá contemplarse la posibilidad de usar tratamientos de rescate, como por ejemplo la oxigenación con membrana extracorpórea, ECMO (si se dispone de ella).

En el caso de pacientes que son trasladados a otras instalaciones para recibir tratamientos adicionales y que necesitan seguir recibiendo el óxido nítrico inhalado, deberán tomarse las medidas necesarias para garantizar un suministro continuo de óxido nítrico inhalado durante el traslado. El médico deberá disponer, a pie de cama, de un dispositivo dispensador de óxido nítrico de reserva.

En el caso de pacientes que son trasladados a otras instalaciones para recibir tratamientos adicionales y que necesitan seguir recibiendo el óxido de reserva.

Metahemoglobinemia

Deberá monitorearse la concentración sanguínea de metahemoglobina, ya que el óxido nítrico para la inhalación se absorbe sistemáticamente y sus productos finales, que alcanzan la circulación sistemática, son precisamente metahemoglobina y nitrato.

La metahemoglobinemia aumenta con la dosis de óxido nítrico. No obstante, se ha observado la formación de metahemoglobina en cantidades superiores al 5% a pesar de que se estaban administrando concentraciones adecuadas de óxido nítrico.

Pasadas 1 a 2 horas de inicio del tratamiento con INOMAX, el nivel de metahemoglobina debe medirse mediante un analizador que puede distinguir confiablemente la hemoglobina fetal de la metahemoglobina, y deberán hacerse mediciones continuas durante las primeras 48 horas. Si los niveles de metahemoglobina son superiores a 2,5%, deberá disminuirse la dosis de INOMAX.⁴

Después de la suspensión o reducción del óxido nítrico, los niveles de metahemoglobina vuelven a las condiciones iniciales en un plazo de horas. Si los niveles de metahemoglobina no se resuelven tras la reducción de dosis o la suspensión del tratamiento, podrían estar justificadas otras medidas (ver la sección sobredosis).

Niveles aumentados de NO₂

La dosis de óxido nítrico debe reducirse si la concentración de dióxido de nitrógeno (NO₂) supera las 0,5 ppm. El NO₂ se forma rápidamente en las mezclas gaseosas que contienen óxido nítrico y O₂ y por esta vía, el óxido nítrico puede causar inflamación y daños en las vías respiratorias.

Inmediatamente antes de iniciar el tratamiento en cada paciente deberá realizarse el procedimiento apropiado para purgar el NO₂ del sistema. La concentración de NO₂ debe mantenerse lo más baja posible (menos de 0,5 ppm). Si el NO₂ supera las 0,5 ppm, deberá evaluarse un posible mal funcionamiento del dispositivo dispensador, se deberá volver a calibrar el analizador del O₂ y se deberá reducir la dosis del INOMAX y/o FiO₂ si es posible. Si se produce algún cambio inesperado de la concentración de INOMAX, deberá revisarse el dispositivo dispensador para ver si hay algo que funcione mal y se deberá volver a calibrar el analizador.⁴

Aumento del tiempo de sangrado

Los modelos animales han mostrado que el óxido nítrico puede

alterar la hemostasia, lo que origina un aumento del tiempo de sangrado. Los datos obtenidos de seres humanos adultos son contradictorios y no se ha observado ningún aumento de complicaciones hemorrágicas en los estudios controlados aleatorios que se han realizado en neonatos de término y próximos a término con falla respiratoria hipoxémica.⁵

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con INOMAX, No se sabe si INOMAX puede causar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas, ni se puede afectar la capacidad reproductora. No está previsto el uso de INOMAX en adultos.

INOMAX no está indicado en la población adulta, incluidas las madres lactantes. No se sabe si el óxido nítrico se excreta por la leche materna humana.

Reacciones Secundarias y adversas

Durante el atamiento con INOMAX pueden aparecer niveles elevados de metahemoglobina y dióxido de nitrógeno. Ver la sección Advertencias especiales y precauciones de uso.

En un estudio clínico (NINOS), los grupos de tratamiento fueron similares en lo que respecta a la incidencia y severidad de las hemorragias intracraneales, hemorragias de grado IV, leucomalacia preinfratentorial, infarto cerebral, convulsiones que requirieron tratamiento anticonvulsivo, hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal.

La tabla que hay a continuación muestra los eventos que aparecieron en por lo menos 5% de los pacientes que recibieron INOMAX en el estudio CINRGI y que fueron más frecuentes con INOMAX que con Placebo. Estos eventos podrían o no estar asociados al uso de INOMAX.

Eventos adversos en el ensayo CINRGI		
Evento adverso	Placebo	INOMAX (n=97)
Hipotensión	9 (10%)	13 (13%)
Bacteremia o infección local	5 (6%)	13 (13%)
Hipoxemia de rebote tras la suspensión brusca	9 (10%)	12 (12%)
Atelectasia	8 (9%)	9 (9%)
Hematuria	5 (6%)	8 (8%)
Hiperglicemia	6 (7%)	8 (8%)
Estridor	3 (3%)	5 (5%)
Celulitis	0 (0%)	5 (5%)

Teniendo en cuenta todos los estudios controlados, no hubo evidencia de que el tratamiento tuviera efectos adversos en lo que respecta a re-hospitalización, servicios médicos especiales, patología pulmonar o secuelas neurológicas.

Experiencia postcomercialización: A continuación se indican algunos eventos adversos documentados a partir de la vigilancia postcomercialización. Estos no se habían indicado anteriormente en el presente documento. Dada la naturaleza de los datos de vigilancia postcomercialización, que se reportan espontáneamente, resulta imposible determinar la incidencia real de tales eventos o establecer categóricamente su relación causal con el fármaco. La

lista está ordenada alfabéticamente e incluye: errores de dosificación asociados con la exposición ambiental al INOMAX por parte del personal del hospital; edema pulmonar en pacientes con síndrome de CREST;⁶ errores de dosificación asociados con el dispositivo dispensador; hipotensión asociada con la suspensión brusca del fármaco; hipoxemia asociada con la suspensión brusca del fármaco.

Seguridad clínica

La dosis óptima de NO para la inhalación para neonatos de término y cerca de término con insuficiencia respiratoria hipoxémica, podría no haber sido idealmente definida y podría variar de un paciente a otro, dependiendo de la fisiopatología exacta del proceso de enfermedad subyacente del neonato y de la actividad de la metahemoglobina reductasa. Se sabe que la actividad de esta enzima en los neonatos es baja en comparación con la de los adultos y por consiguiente, el riesgo de desarrollar metahemoglobina podría ser mayor en el recién nacido,⁷ la dosificación está principalmente limitada por las consideraciones de seguridad, tales como, niveles elevados de MetHb y NO₂.

Cuando se inhala, el óxido nítrico produce vasodilatación pulmonar. INOMAX parece incrementar la presión parcial del oxígeno arterial (PaO₂) dilatando los recipientes pulmonares en áreas mejor ventiladas de los pulmones, redistribuyendo el flujo de sangre pulmonar lejos de las regiones pulmonares con baja relación ventilación / perfusión (V/Q) hacia regiones con relación normal.

Interacciones medicamentosas y de otro género: No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones medicamentosas y basándose en los datos disponibles, no puede descartarse una interacción clínicamente significativa con otros medicamentos usados para la insuficiencia respiratoria hipoxémica. INOMAX ha sido administrado en forma segura con tolazolina, dopamina, dobutamina, corticoesteroides, surfactante y ventilación de alta frecuencia.

Aunque no hay datos para evaluar esta posibilidad, los compuestos que liberan el óxido nítrico, como el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, podrían tener un efecto aditivo al de INOMAX respecto al riesgo de desarrollar metahemoglobina. Por lo tanto, hay un riesgo elevado de incrementar los niveles de metahemoglobina si INOMAX se administra con otros medicamentos que cedan óxido nítrico o con otros compuestos que estén asociados con la formación de metahemoglobina (como las sulfonamidas). En la literatura se ha descrito específicamente un caso de asociación entre la prilocaína y un aumento del riesgo de metahemoglobina, principalmente en neonatos.⁸ Este riesgo se presenta tanto si los medicamentos se administran por vía oral, parenteral o tópica.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

No se ha reportado hasta la fecha

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.

No se han realizado estudios a largo plazo con óxido nítrico en animales para determinar el potencial carcinogénico o los efectos sobre la fertilidad.

Varias investigaciones de genotoxicidad realizadas con óxido nítrico, demuestran un potencial efecto genotóxico en algunos sistemas de prueba. Parte de esta toxicidad podría estar mediada por peroxinitrito. La genotoxicidad de productos oxigenados del óxido nítrico, tales como, dióxido de nitrógeno, peroxinitrito de trióxido

de dinitrógeno, es un problema bien conocido. Debido a la inevitable presencia de dióxido de nitrógeno (NO_2) cuando hay altas concentraciones de óxido nítrico, no está claro si esos efectos son causados por el óxido nítrico o por el NO_2 , dado que este último es un conocido agente genotóxico. Si bien, el óxido nítrico es una sustancia producida endógenamente en varios tejidos y probablemente existen mecanismos de auto protección del cuerpo, no se puede resolver o descartar la preocupación.

Forma de uso:

El óxido nítrico para inhalación se ha estudiado en una población de neonatos (de hasta 14 días de edad). Su prescripción debe restringirse a aquellas unidades de neonatología que hayan recibido una capacitación adecuada en el uso de un sistema de administración de óxido nítrico.

INOMAX debe usarse en recién nacidos sometidos a ventilación mecánica para los cuales se espere que hará falta el apoyo ventilatorio durante más de 24 hrs. Otros tratamientos para maximizar la oxigenación son la optimización de la capacidad y presiones pulmonares y el reclutamiento pulmonar (uso de surfactante, ventilación de alta frecuencia y presión espiratoria final positiva). La seguridad y eficacia del óxido nítrico inhalado han sido determinadas en una población que recibía otros tratamientos para la insuficiencia respiratoria hipóxica, tales como, vasodilatadores, fluidos intravenosos, terapia de bicarbonato y ventilación mecánica.

La dosis debe reducirse a 5 ppm lo antes posible y dentro de las 4 a 24 horas del comienzo del tratamiento, siempre que la oxigenación arterial sea adecuada a esta dosis reducida. El tratamiento con óxido nítrico inhalado debe mantenerse a una dosis de 5 ppm hasta que la oxigenación del neonato mejore hasta una FiO_2 (fracción inspirada de oxígeno) menor de 0,60. Ver la sección Suspensión gradual del tratamiento.

El tratamiento puede mantenerse durante un máximo de 14 días o hasta que la desaturación de oxígeno subyacente se haya resuelto y el neonato esté en condiciones de que se le suspenda el tratamiento con INOMAX.

La duración del tratamiento es variable, pero normalmente es inferior a cuatro días. En caso de ausencia de respuesta al óxido nítrico inhalado, sírvase leer la sección Advertencias especiales y precauciones de uso: interrupción del tratamiento.

Durante la administración de INOMAX debe monitorearse la PaO_2 , metahemoglobina y NO_2 . INOMAX no debe suspenderse bruscamente. Ver la sección Advertencias especiales y precauciones de uso.

Método de administración

El óxido nítrico se administra al paciente por medio de la ventilación mecánica, tras disolverlo en una mezcla de oxígeno y aire con un dispositivo de dispensación de óxido nítrico.

El dispositivo de dispensación debe proporcionar una concentración constante de INOMAX inhalado, independientemente del respirador y no debe ocasionar la generación de un exceso de dióxido de nitrógeno inhalado. Con un ventilador neonatal de flujo continuo, esto puede conseguirse inyectando un flujo bajo de INOMAX en la rama inspiratoria del circuito del ventilador. La ventilación neonatal por flujo intermitente, el dispositivo de dispensación de óxido nítrico debe ser adecuado para evitar tales picos en la concentración del producto.

La concentración de INOMAX inspirada debe medirse continuamente en la zona proximal al paciente de la rama inspiratoria del circuito. La concentración de dióxido de nitrógeno (NO_2) y la FiO_2 deben medirse también en el mismo sitio mediante equipos de monitoreo calibrados, aprobados y provistos de alarmas. Por la seguridad del paciente, las alarmas pertinentes deben programarse para INOMAX * +/- 2 ppm de la dosis prescrita), NO_2 (1 ppm) y FiO_2 (+/- 0,5). La presión del cilindro de INOMAX debe quedar a la vista, para permitir la sustitución se debe disponer de cilindros de respaldo para realizar dicha sustitución oportunamente. El tratamiento con INOMAX debe estar disponible si se hace una ventilación manual, como por ejemplo en casos de succión, traslado del paciente y reanimación.

Para el caso de que se produzca una falla del sistema o haya una pérdida de corriente en el enchufe utilizado, debe disponerse de una batería de respaldo y de un dispositivo dispensador de óxido nítrico adicional. La corriente para el equipo de monitoreo debe ser independiente de la usada para el funcionamiento del dispositivo dispensador.

Capacitación para la Administración: Debido al monitoreo requerido para la administración segura del tratamiento con INOMAX, es necesario que el personal del hospital esté perfectamente capacitado en lo que respecta a la programación, uso, mantenimiento y resolución de problemas del dispositivo dispensador de óxido nítrico específico que esté usando.

Suspensión gradual del tratamiento: La dosis de INOMAX no debe suspenderse bruscamente, ya que esto podría ocasionar un aumento en la presión de la arteria pulmonar (PAP) y/o el empeoramiento de la oxigenación sanguínea (PaO_2). El deterioro de la oxigenación y el aumento de la PAP podría aparecer también en neonatos que aparentemente no han respondido al INOMAX. Suspenda o retire el tratamiento con precaución.⁹

Cuando se haya tomado la decisión de suspender el tratamiento con óxido nítrico inhalado, la dosis debe reducirse a 1 ppm por un periodo de entre 30 minutos y 1 hora. Si no hay cambios en la oxigenación durante la administración de INOMAX a dosis de 1 ppm, la FiO_2 deberá aumentarse en un 10%, se debe suspender la administración de INOMAX y se debe vigilar estrechamente el neonato para detectar cualquier signo de hipoxemia. Si la oxigenación disminuye en más del 20%, deberá reiniciarse el tratamiento con INOMAX a dosis de 5 ppm y deberá contemplarse la posibilidad de suspenderlo de nuevo después de 12 a 24 horas. Los neonatos a los que no se les puede suspender el INOMAX después de 4 días, deberán ser sometidos a una evaluación cuidadosa para diagnosticar otras enfermedades.

Monitoreo de la Metahemoglobina y el dióxido de nitrógeno: La metahemoglobina y el dióxido de nitrógeno deben medirse dentro de una hora después del inicio del tratamiento con INOMAX, y periódicamente durante el tratamiento. Ver la sección Advertencias especiales y precauciones de uso.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental: La sobredosis de INOMAX se manifestará por el aumento de la metahemoglobina y el NO_2 . El aumento de los niveles de NO_2 puede provocar una lesión pulmonar aguda. El aumento de la metahemoglobina reduce la capacidad de distribución de oxígeno de la sangre. En los estudios clínicos, los niveles de NO_2 mayores de 3 ppm o los niveles de metahemoglobina superiores al 7% fueron tratados mediante la reducción de la dosis de INOMAX o mediante su suspensión.

La metahemoglobina que no se resuelve después de la reducción o suspensión del tratamiento puede tratarse con Vitamina C intravenosa, azul en metileno intravenoso o transfusión sanguínea, dependiendo de la situación clínica.

Presentación:

INOMAX es suministrado en cilindros de aluminio como un gas comprimido a alta presión. INOMAX está disponible en los siguientes tamaños:

- Cilindro de aluminio portátiles, identificados como Tamaño D, conteniendo un mínimo de 353 litros (a 1 atm y 25°C) de óxido nítrico gaseoso en nitrógeno, a una concentración de 800 ppm. Este cilindro está equipado con una conexión específica diseñada para el uso medicinal y con una válvula de acero inoxidable.
- Cilindros de aluminio portátiles, identificados como Tamaño 88, conteniendo un mínimo de 1963 litros (a 1 atm y 25°C) de óxido nítrico gaseoso en nitrógeno, a una concentración de 800 ppm. Este cilindro está equipado con una conexión específica diseñada para el uso medicinal y con una válvula de acero inoxidable.

Recomendaciones sobre almacenamiento

Deben observarse todas las normativas referentes al manejo de envase a presión. Los cilindros deben ser almacenados a temperatura ambiente (sin exceder los 55°).

Los cilindros deben ser protegidos de los golpes y caídas, los materiales oxidantes o inflamables, a humedad y las fuentes de calor o ignición.

La instalación de un sistema de tuberías para el óxido nítrico, con una estación de suministro compuesta por cilindros, red fija y unidades terminales, aumenta el riesgo de formación de NO₂ y su posterior administración al paciente, por lo que está totalmente desaconsejada.

Los cilindros deben ser transportados con materiales apropiados que los protejan contra caídas y golpes.

La estabilidad de INOMAX se ha determinado a 25 ± 2°C, 40 ± 2°C, a humedad ambiente. Debido a que el envase del producto terminado es un cilindro para gas comprimido sin costura y con una válvula de acero inoxidable, es capaz de aislar el contenido de la interacción con el medio ambiente y por lo tanto, el control de la luz y la humedad no impacta las condiciones de almacenamiento. Instrucciones de uso, manipulación y destrucción

Con el fin de evitar cualquier clase de incidente, deberán respetarse escrupulosamente las siguientes instrucciones:

- Para garantizar su buena calidad debe revisarse el estado del material antes de usarlo.
- Los cilindros se deben apilar en posición horizontal o deben ser fijados de manera estable, para impedir que se caigan.
- Al principio, la válvula debe abrirse con cuidado para comprobar que no haya problemas. Después se abrirá completamente.
- Durante el transporte, los cilindros deben tener la válvula protegida por una tapa o protección, o ir dentro de un contenedor apropiado, con el fin de evitar daños en la válvula y el consiguiente riesgo de propulsión del cilindro (efecto misil).
- Debe usarse una conexión específica, ya sea mediante un hilo de 30 m diseñado para uso medicinal y que cumpla las especificaciones ISO 5145, o mediante una conexión CGA 626 y además, un regulador de presión que admita una presión de por los

menos 1,5 veces de la presión máxima de funcionamiento del cilindro (155).

- Para evitar la inhalación de dióxido de nitrógeno, el regulador de presión deberá ser purgado con la mezcla de nitrógeno y óxido nítrico antes de cada nuevo uso.
- No se deben reparar las válvulas defectuosas, sino que se deben reemplazar.
- El regulador de presión no debe apretarse con alicates, ya que se corre el riesgo de aplastar la junta.
- Cuando el cilindro esté vacío, no se debe desechar.
- Los cilindros vacíos deben ser recolectados por el proveedor.

Incompatibilidades

Todo el equipamiento, incluyendo los conectores, tubos y circuitos que se utilizan para la administración de óxido nítrico, deben estar fabricados con materiales compatibles con el gas. Desde el punto de vista de la corrosión el sistema de dispensación puede dividirse en dos partes: **1)** desde la válvula del cilindro hasta el humidificador (gas seco) y **2)** desde el humidificador hasta la salida (gas húmedo que podría contener NO₂). Las pruebas indican que las mezclas secas de óxido nítrico pueden usarse con la mayoría de los materiales. Sin embargo la presencia del dióxido de nitrógeno y humedad crea una atmósfera agresiva. Entre los materiales de construcción metálicos, solo puede recomendarse el acero inoxidable. Los polímeros que se han puesto a prueba recomendarse el acero inoxidable. Los polímeros que se han puesto a prueba y que pueden usarse en dispositivos de administración de óxido nítrico, Son el polietileno (PE) y el polipropileno (PP). El caucho butílico, la poliamida y el poliuretano no deben usarse. El polifluorocloroetileno, el copolímero de hexafluoropropano-vinilideno y el politetrafluoroetileno se han utilizado ampliamente con óxido nítrico puro y otros gases corrosivos. Se les considera tan inertes, que no ha sido necesario realizar pruebas.

Leyendas de protección

No se deje al alcance de los niños
Exposición ocupacional

El límite superior de la exposición (exposición media) establecido por la legislación laboral de la mayoría de los países para el óxido nítrico es de 25 ppm durante 8 horas (30 mg/m³) y el límite para el NO₂ es de 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Laboratorio Valdecasas S.A.

Insurgentes Sur 4058, 14000 México, D.F.

reg. No 0552C2009 SSA

Clave de autorización de la IPPR No.



Tel. (55) 5294 7265 - Atención a clientes: 01 800 522 7218
www.inomax.com.mx



Recomendado por la
Asociación Mexicana de Pediatría A.C.