



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2021

BUENOS AIRES, 10 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002568-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GRUPO LINDE GAS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada INOMAX / ÓXIDO NÍTRICO, Forma farmacéutica y concentración: GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm, aprobada por Certificado N° 52.148.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2021

Que a fojas 130 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada INOMAX / ÓXIDO NÍTRICO, Forma farmacéutica y concentración: GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm, aprobada por Certificado N° 52.148 y Disposición N° 2330/05, propiedad de la firma GRUPO LINDE GAS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 33 a 65.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2330/05 los prospectos autorizados por las fojas 33 a 43, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

g

h

h



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2021

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.148 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002568-12-2

DISPOSICIÓN N° 2021

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición No. **2021** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.148 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GRUPO LINDE GAS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: INOMAX / ÓXIDO NÍTRICO, Forma farmacéutica y concentración: GAS PARA INHALACIÓN 800 ppm.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2330/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000117-05-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1089/11.-	Prospectos de fs. 33 a 65, corresponde desglosar de fs. 33 a 43.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GRUPO LINDE GAS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

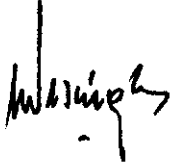
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización Nº 52.148 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de..... 10 ABR 2012

Expediente Nº 1-0047-0000-002568-12-2

DISPOSICIÓN Nº **2021**

nc


Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2021



MODELO DE PROSPECTO

INOmax® -- Oxido Nítrico gaseoso para inhalación

FABRICADO EN USA

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA.

INOmax es una mezcla gaseosa de oxido nítrico y nitrógeno (0.08% y 99.92%, respectivamente para la 800 ppm). La fórmula estructural del óxido nítrico (NO) se indica a continuación:



FORMAS FARMACEUTICAS

El Oxido Nítrico gaseoso está disponible en concentraciones de 800ppm.

ACCION TERAPEUTICA

El óxido nítrico, que es la sustancia activa de INOmax, es un vasodilatador pulmonar que se utiliza en el Tratamiento de Insuficiencia Respiratoria Hipóxica.

INDICACIONES

INOmax es un vasodilatador que, junto con ventilación asistida y otras sustancias activas, 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 extracorporeal.*

- 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

*Utilizar terapias adicionales para maximizar el aporte de oxígeno. En pacientes con alvéolos colapsados, las terapias adicionales pueden incluir el uso de surfactante y ventilación de alta frecuencia oscilatoria.


La seguridad y eficacia del óxido nítrico inhalado han sido establecidas en una población que recibió otras terapias para la insuficiencia respiratoria hipóxica, incluyendo vasodilatadores, fluidos intravenosos, terapia con bicarbonato y ventilación mecánica. Se utilizaron terapias con diferentes dosis de óxido nítrico en los estudios clínicos.

Debe monitorearse la PaO₂, la metahemoglobina y el NO₂ inhalado durante la administración de INOmax.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES.

ACCION FARMACOLOGICA:


Mauricio González
Aprobado
Grupo Línea Gas Argentina S.A.


Grupo Línea Gas Argentina S.A.
Rodolfo Flores Medina
Farmacéutico M.P. 18417
Director Técnico



El óxido nítrico es un compuesto producido por muchas células del organismo. Relaja el músculo liso vascular mediante la unión al grupo hemo de la guanilato ciclasa citosólica, activando la guanilato ciclasa y aumentando los niveles intracelulares de 3',5' -monofosfato de guanosina cíclica, la cual da lugar a la vasodilatación. Al inhalarse, el óxido nítrico dilata selectivamente la vasculatura pulmonar, y debido a la remoción eficiente por la hemoglobina, tiene un efecto mínimo en la vasculatura sistémica.

INOMax parece aumentar la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) al dilatar los vasos pulmonares de las áreas mejor ventiladas del pulmón, y redistribuye el flujo sanguíneo pulmonar alejándolo de las regiones pulmonares con índices bajos de ventilación/perfusión (V/Q) hacia las regiones con índices normales.

FARMACOCINETICA:

La farmacocinética del óxido nítrico ha sido estudiada en adultos.

Farmacocinética: Captación y Distribución

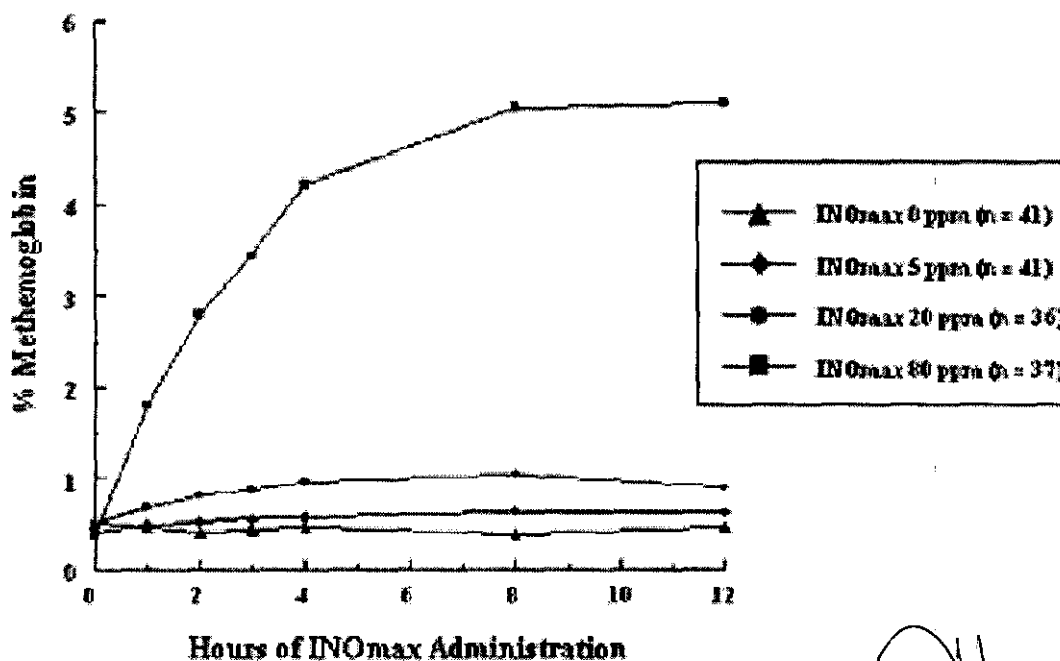
El óxido nítrico se absorbe sistémicamente tras ser inhalado. En su mayor parte, atraviesa el lecho capilar pulmonar donde se combina con aquella hemoglobina que tiene una saturación de oxígeno del 60% al 100%.

A estos niveles de saturación de oxígeno, el óxido nítrico se combina predominantemente con la oxihemoglobina produciendo metahemoglobina y nitrato. Con una saturación 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 y nitrato. Así, los productos finales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son predominantemente la metahemoglobina y el nitrato.

Farmacocinética: Metabolismo

La disposición de la metahemoglobina se ha investigada en función del tiempo y de la concentración de exposición de óxido nítrico en neonatos con insuficiencia respiratoria. Los perfiles de concentración-tiempo de metahemoglobina (MetHb) durante las primeras 12 horas de exposición a 0, 5, 20, y 80 ppm de INOMax pueden verse en la Figura 1.

Figura 1: Perfiles de Concentración-Tiempo de Metahemoglobina en Neonatos que Inhalaban 0, 5, 20 o 80 ppm de INOMax



[Handwritten signature]

Mauricio González
 Apoderado
 Grupo Linde Gas Argentina S.A

[Handwritten signature]
 Grupo Linde Gas Argentina S.A.
 Raúl E. Flores Medina
 Farmacéutico M.P. 18417
 Director Técnico



Las concentraciones de metahemoglobina aumentaron durante las primeras 8 horas de exposición al óxido nítrico. El nivel medio de metahemoglobina permaneció por debajo de 1% en el grupo placebo y en los grupos de INOmax 5 ppm y 20 ppm, pero alcanzó aproximadamente un 5% en el grupo tratado con INOmax 80ppm. Sólo se alcanzaron niveles de metahemoglobina >7% en pacientes que recibieron 80 ppm, que comprendían el 35% del grupo. El tiempo promedio 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.

Farmacocinética: Eliminación

Se ha identificado el nitrato como el metabolito predominante de óxido nítrico eliminado 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.

FARMACODINAMIA

Efectos en el Tono Vascular Pulmonar en PPHN

La hipertensión pulmonar persistente del neonato (PPHN, por sus siglas en inglés) aparece como un defecto primario del desarrollo o como patología secundaria a otras enfermedades, como pueden ser el síndrome de aspiración de meconio (SAM, por sus siglas en inglés), neumonía, sepsis, enfermedad de la membrana hialina, hernia diafragmática congénita (CDH, por sus siglas en inglés), e hipoplasia pulmonar. En estas patologías, la resistencia vascular pulmonar (RVP) está aumentada, lo que trae como consecuencia una hipoxemia secundaria a la derivación sanguínea derecha-izquierda a través del ducto patente y del foramen oval. En neonatos con PPHN, INOmax mejora la oxigenación (como lo indican los importantes aumentos de PaO_2).

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se observa con frecuencia un incremento en la presión arterial pulmonar debido a vasoconstricción pulmonar. El óxido nítrico inhalado ha mostrado reducir en forma selectiva la resistencia vascular pulmonar y por ende la presión arterial pulmonar aumentada. Esto puede incrementar la fracción de eyección del ventrículo derecho. Este efecto lleva a mejorar la circulación sanguínea y la oxigenación en la circulación pulmonar.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Dosificación

Neonatos en término y cerca de término con insuficiencia respiratoria hipóxica

La dosis máxima recomendada de INOmax es 20ppm y esta dosis no debería excederse. El tratamiento puede mantenerse hasta 96 hs o hasta que se haya resuelto la desaturación subyacente de oxígeno y el neonato esté listo para la retirada gradual del tratamiento con INOmax.

En los ensayos NINOS y CINRGI se utilizó una dosis inicial de 20ppm. En CINRGI, los pacientes cuya oxigenación mejoró con 20ppm, la dosis se redujo a 5ppm según lo tolerado al término de las 4hs de tratamiento. En el estudio NINOS, los pacientes cuya oxigenación no mejoró con 20ppm, pudieron aumentar a 80ppm, pero esos pacientes luego no mejoraron con una dosis mayor. Como el riesgo de metahemoglobinemia y de niveles elevados de NO_2 aumenta cuando se administra INOmax a dosis >20 ppm, normalmente no deben utilizarse dosis por encima de este nivel.

Retirada gradual

Se intentará retirar el tratamiento con INOmax una vez que 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 deberá mantenerse a 1 ppm de 30 minutos a 1 hora. Si no hay cambios en la oxigenación durante la administración de INOmax a 1 ppm, la FiO_2 debe aumentarse un 10%, debe interrumpirse la administración de INOmax, y debe monitorearse de cerca al neonato por si presentara signos de hipoxemia. Si la oxigenación cae más de un 20%, debe reanudarse la terapia con INOmax con 5 ppm y se volverá a estudiar su interrupción al cabo de 12-24 horas. Cuando no se le pueda retirar el tratamiento con INOmax a los 4 días, el neonato será objeto de un estudio diagnóstico intensivo en busca de otras enfermedades.

Mauricio Gonzalez
Apoderado
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

Grupo Linde Gas Argentina S.A.
Roulet Flores Medina
Farmacéutico M.P. 18417
Director Técnico

Hipertensión pulmonar asociada a cirugía cardíaca

INOMax solo se usará después de haber sido optimizado el tratamiento conservador. En los ensayos clínicos INOMax se ha administrado junto con otras pautas de tratamiento convencionales en el entorno perioperatorio, incluidos medicamentos inotrópicos y vasoactivos. INOMax 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, reducirla lentamente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas 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. La 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 inhalados 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 el tratamiento con INOMax una vez que los parámetros hemodinámicos, la ventilación asistida y el soporte inotrópico se hayan estabilizado. La retirada del óxido nítrico inhalado debe realizarse en 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 INOMax.

Una reducción demasiado rápida del tratamiento con el 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

La seguridad y eficacia de INOMax en prematuros de menos de 34 semanas de gestación no ha sido establecida. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección "ESTUDIOS CLÍNICOS" sin embargo no es posible hacer recomendaciones o establecer una posología.

Administración

Los sistemas de administración de óxido nítrico utilizados en los estudios clínicos proporcionaron concentraciones de óxido nítrico seleccionadas por el operador en el gas respiratorio, y la concentración fue constante durante el ciclo respiratorio. INOMax debe administrarse a través de un sistema con estas características y que no provoque excesiva generación de dióxido de nitrógeno inhalado. En los estudios clínicos se utilizó el sistema INOvent® y otros sistemas que cumplieran con estos criterios. En el neonato ventilado, debe establecerse el monitoreo preciso de óxido nítrico y NO₂ inspirados, usando

Mauricio González
Agoderado
Grupo Linde Gas Argentina S.A.


 Grupo Linde Gas Argentina S.A.
 Mauricio González Agoderado
 Farmacéutico M.P. 18417
 Director Técnico

2021



un dispositivo de análisis con alarmas adecuadamente calibrado. El sistema debe calibrarse usando una mezcla de calibración bien definida de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno, como INOcal®. Se debe extraer el gas de muestra para análisis antes de la pieza en T, proximal al paciente. Se deben medir también los niveles de oxígeno.

En caso de falla del sistema o falla de suministro eléctrico debe disponerse de un suministro de energía por batería de emergencia y un sistema de suministro de óxido nítrico de reserva.

El tratamiento con INOmax 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 niños sin respuesta evidente al tratamiento con INOmax. Suspender/retirar con precaución.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes.

INOmax está contraindicado en el tratamiento de neonatos con dependencia conocida a la derivación sanguínea derecha-izquierda.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Rebote

La interrupción repentina de INOmax puede causar el empeoramiento de la oxigenación y el aumento de la presión arterial pulmonar.

Metahemoglobinemia

La metahemoglobinemia aumenta con la dosis de óxido nítrico. En los ensayos clínicos, se alcanzaron los niveles máximos de metahemoglobinemia aproximadamente 8 horas después del inicio de la inhalación, aunque los niveles de metahemoglobina alcanzaron el punto máximo recién a las 40 horas después del inicio de la terapia con INOmax. En un estudio, 13 de 37 (35%) de los neonatos que recibieron 80ppm de INOmax alcanzaron niveles de metahemoglobina superiores a 7%. Tras la interrupción o reducción del óxido nítrico, los niveles de metahemoglobina volvieron a los niveles basales en unas horas.

En adultos sometidos a cirugía cardíaca debe medirse el nivel de metahemoglobina en el transcurso de 1 hora tras iniciar el tratamiento con INOmax. Si la fracción de metahemoglobina aumenta hasta un nivel que pueda comprometer el adecuado aporte de oxígeno, debe reducirse la dosis de INOmax y considerar la administración de medicamentos reductores tales como el azul de metileno.

Niveles Elevados de NO₂

En un estudio, los niveles de NO₂ fueron <0.5 ppm cuando los neonatos recibieron placebo, 5ppm, y 20ppm de óxido nítrico durante las primeras 48 horas. El grupo que recibió 80 ppm tuvo un pico promedio de NO₂ de 2.6 ppm.

El NO₂ (dióxido de nitrógeno) se forma rápidamente en presencia de mezclas gaseosas que contienen NO (óxido nítrico) y O₂. Por ello, el NO puede provocar inflamación de las vías aéreas y dañarlas. La dosis de óxido nítrico debe reducirse si la concentración de dióxido de nitrógeno supera las 5 ppm.

Insuficiencia Cardíaca

Los pacientes con disfunción ventricular izquierda preexistente que recibieron óxido nítrico inhalado, aún durante periodos cortos, presentaron sucesos adversos graves (ej., edema pulmonar).

El óxido nítrico inhalado debería ser utilizado con precaución en pacientes con compromiso preexistente de la función ventricular izquierda y una presión capilar pulmonar basal (PCWP) elevada ya que puede existir un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, edema pulmonar).


Mauricio González
Apoderado


Grupo Andes Gas Argentina S.A.
Raúl E. Flores Medina
Farmacéutico M.P. 18417
Director Técnico

2021



El tratamiento con óxido nítrico inhalado puede agravar la insuficiencia cardíaca en situaciones de derivación sanguínea izquierda-derecha. Esto se debe a la vasodilatación pulmonar no deseada causada por el óxido nítrico inhalado, que provoca un mayor aumento de la hiperperfusión 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.

Efectos sobre las plaquetas

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

Se recomienda realizar un monitoreo periódico de la hemostasia así como una medición del tiempo de sangrado cuando se administra INOmax 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.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos y partiendo de los datos disponibles, no se puede descartar una interacción clínicamente significativa con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica. INOmax se ha administrado con tolazolina, dopamina, dobutamina, esteroides, surfactantes y ventilación de alta frecuencia.

Si bien no existen datos de estudios para evaluar la posibilidad, los compuestos donantes de óxido nítrico, incluidos el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, pueden tener un efecto aditivo con INOmax respecto al riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. En el informe de un caso, se describe específicamente la asociación entre la prilocaína y el riesgo elevado de metahemoglobinemia, especialmente en neonatos. Este riesgo está presente cuando los fármacos son administrados ya sea vía oral, parenteral o tópica.

El uso combinado con otros vasodilatadores (por 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 y otros vasodilatadores que actúan a través de los sistemas GMPC o AMPc debe ser realizada con precaución.

13.1. Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No hubo evidencia de efecto carcinogénico aparente, con exposiciones de inhalación hasta la dosis recomendada (20ppm) en ratas durante 20 horas/días durante un máximo de dos años. No se investigaron exposiciones más altas.

El óxido nítrico ha demostrado genotoxicidad en Salmonella (Test de Ames), linfocitos humanos y luego de la exposición in vivo en ratas. No se han realizado estudios en animales ni en humanos para evaluar los efectos del óxido nítrico en la fertilidad.

Fertilidad, embarazo, lactancia

No existen datos adecuados sobre el uso de óxido nítrico en mujeres embarazadas. No se conoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Se desconoce si el óxido nítrico es eliminado en la leche humana.

No debe administrarse INOmax durante el embarazo o la lactancia.

No se han realizado estudios de fertilidad.

Trabajo de parto y Parto


Mauricio Gonzalez
Apoderado
Grupo Linde Gas Argentina S.A.


Grupo Linde Gas Argentina S.A.
Raul E. Flores Medina
Farmacéutico M.P. 18417
Director Técnico



Se desconoce el efecto de INOmax en el trabajo de parto y en el parto en humanos.

Uso Pediátrico

Se ha estudiado el uso del óxido nítrico para inhalación en una población neonatal (de hasta 14 días de edad). No se dispone de información acerca de la eficacia en poblaciones de otra edad.

Uso Geriátrico

Autorizado solo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria relacionada con cirugía cardíaca, para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación

Exposición Ocupacional

El límite de exposición establecido por la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) para el óxido nítrico es de 25ppm y para el límite de NO₂ es de 5ppm.

REACCIONES ADVERSAS

Los estudios controlados incluyeron 325 pacientes que recibieron dosis de 5 a 80ppm de INOmax y 251 pacientes que recibieron placebo. La mortalidad total de los ensayos combinados fue 11% en placebo y 9% en INOmax, un resultado que es adecuado para descartar que la mortalidad de INOmax sea más del 40% peor que placebo.

En ambos estudios NINOS y CINRGI, la duración de la hospitalización fue similar en los grupos que recibieron INOmax y en aquellos que recibieron placebo.


De todos los estudios controlados, se dispone de un seguimiento de al menos 6 meses de 278 pacientes que recibieron INOmax y 212 pacientes que recibieron placebo. Entre estos pacientes, no hay evidencia de reacciones adversas de tratamiento con la necesidad de re-hospitalización, servicios médicos especiales, enfermedad pulmonar o secuelas neurológicas.


En el estudio NINOS, los grupos de tratamiento resultaron similares respecto de la incidencia y gravedad de hemorragia intracraneal, hemorragia de Grado IV, leucomalacia peri-ventricular, infarto cerebral, convulsiones que requieren terapia anticonvulsivante, hemorragia pulmonar, o hemorragia gastrointestinal.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas que aparecieron como mínimo en el 5% de los pacientes tratados con INOmax en el estudio CINRGI, con tasas de sucesos >5% y mayores que las tasas de eventos con placebo. Ninguna de las diferencias en estas reacciones adversas fueron estadísticamente significativas cuando se compararon los pacientes inhalados con óxido nítrico y los pacientes que recibieron placebo.

Tabla 1: Reacciones Adversas en el Estudio CINRGI

Evento Adverso	Placebo (n=89)	NO inhalado (n=97)
Hipotensión	9 (10%)	13 (13%)
Retirada	9 (10%)	12 (12%)
Atelectasia	8 (9%)	9 (9%)
Hematuria	5 (6%)	8 (8%)
Hiperglucemia	6 (7%)	8 (8%)
Sepsis	2 (2%)	7 (7%)
Infección	3 (3%)	6 (6%)


Mauricio González
 Apoderado
 Grupo Linde Gas Argentina S.A


 Grupo Linde Gas Argentina S.A.
 Raúl E. Flores Medina
 Farmacéutico M.P. 18417
 Director Técnico

2021



Estridor	3 (3%)	5 (5%)
Celulitis	0 (0%)	5 (5%)

Experiencia Posterior a la Comercialización

Durante el uso posterior a la autorización se han identificado las siguientes reacciones adversas de INOmax. Debido a que estas reacciones se han notificado voluntariamente y proceden de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La lista, en orden alfabético es: errores en las dosis relacionados al sistema de administración; dolores de cabeza relacionados con la exposición ambiental a INOmax en el personal hospitalario; hipotensión relacionada con la retirada aguda del fármaco; hipoxemia relacionada con la retirada aguda del fármaco; edema pulmonar en pacientes con síndrome de CREST; presión arterial pulmonar incrementada.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento de Insuficiencia Respiratoria Hipóxica (IRF)

La eficacia de INOmax ha sido investigada en neonatos de término y cerca de término con insuficiencia respiratoria hipóxica resultante de una variedad de etiologías. La inhalación de INOmax reduce el índice de oxigenación ($IO = \text{presión media de la vía aérea en cm H}_2\text{O} \times \text{fracción inspirada de concentración de oxígeno [FiO}_2] \times 100 \text{ dividido por la concentración arterial sistémica en mm Hg [PaO}_2]$) y aumenta la PaO_2 [ver Farmacología Clínica (12.1)].

Estudio NINOS

El grupo de Estudio del Oxido Nítrico Inhalado en Neonatos (NINOS) llevó a cabo un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, multicéntrico en 235 neonatos con insuficiencia respiratoria hipóxica. El objetivo del estudio era determinar si el óxido nítrico inhalado reducía la ocurrencia de muerte y/o el inicio de la oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO) en un cohorte prospectivamente definido de neonatos de término y cerca de término con insuficiencia respiratoria hipóxica que no respondieron a la terapia convencional. La insuficiencia respiratoria hipóxica fue causada por el síndrome de aspiración de meconio (MAS; 49%), neumonía/sepsis (21%), hipertensión pulmonar primaria idiopática del recién nacido (PPHN; 17%), o síndrome de distrés respiratorio (RDS; 11%). Los neonatos ≤ 14 días de edad (media, 1.7 días) con PaO_2 media de 46 mm Hg y un índice medio de oxigenación (OI) de 43 cm H₂O / mm Hg fueron inicialmente randomizados para recibir 100% O₂ con (n=114) o sin (n=121) 20 ppm de óxido nítrico por un máximo de 14 días. La respuesta al fármaco de estudio se definió como el cambio en la PaO_2 inicial después de 30 minutos de iniciado el tratamiento (respuesta total = >20 mm Hg, parcial = 10–20 mm Hg, sin respuesta = <10 mm Hg). En los neonatos que no respondieron plenamente se evaluó la respuesta a 80 ppm de óxido nítrico o de gas de control. La tabla 2 muestra los resultados primarios del estudio NINOS.

Tabla 2: Resumen de los Resultados Clínicos del Estudio NINOS

	Control (n=121)	NO (n=114)	Valor P
Muerte o ECMO [†]	77 (64%)	52 (46%)	0.006
Muerte	20 (17%)	16 (14%)	0.60
ECMO	66 (55%)	44 (39%)	0.014

⁺ Oxigenación por membrana extracorpórea

[†] El punto final primario del estudio fue muerte o necesidad de ECMO

Mauricio González
Apoderado
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

Grupo Linde Gas Argentina S.A.
Raúl E. Flores Medina
Farmacéutico M.P. 18417
Director Técnico

Si bien la incidencia de muerte a los 120 días de edad fue similar en los dos grupos (NO, 14%; control, 17%), significativamente menos neonatos en el grupo óxido nítrico necesitaron ECMO comparados con los del grupo control (39% frente al 55%, $p = 0.014$). La incidencia combinada de muerte y/o inicio de ECMO demostró una ventaja significativa en el grupo tratado con óxido nítrico (46% frente a 64%, $p = 0.006$). El grupo de óxido nítrico también tuvo aumentos significativamente mayores de la PaO_2 y mayores reducciones del IO y del gradiente alveolo-arterial de oxígeno que el grupo de control ($p < 0.001$ para todos los parámetros). Significativamente más pacientes tuvieron al menos una respuesta parcial a la administración inicial del fármaco del estudio en el grupo de óxido nítrico (66%) que el grupo de control (26%, $p < 0.001$). De los 125 neonatos que no respondieron a 20ppm de óxido nítrico o de control, porcentajes similares de pacientes tratados con NO (18%) y de control (20%) tuvieron al menos una respuesta parcial a 80ppm de óxido nítrico para inhalación o fármaco de control, lo cual sugiere que utilizar dosis mayores de óxido nítrico no supone ningún beneficio adicional. Ningún neonato debió interrumpir el fármaco en estudio por toxicidad. El óxido nítrico no tuvo efecto detectable en la mortalidad. Los sucesos adversos observados en el ensayo NINOS se presentaron a tasas de incidencia similares en ambos grupos de tratamiento.

Se realizaron exámenes de seguimiento a los 18–24 meses en los neonatos enrolados en este ensayo. En los neonatos con seguimiento disponible, los dos grupos de tratamiento fueron similares con respecto a sus evaluaciones mental, motora, audiológica o neurológica.

Estudio CINRGI

Este estudio fue un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, multicéntrico de 186 neonatos de término y cerca de término con hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria hipóxica. El objetivo primario del estudio era determinar si INOmax reducía el empleo de ECMO en estos pacientes. La insuficiencia respiratoria hipóxica fue causada por SAM (35%), PPHN idiopática (30%), neumonía/sepsis (24%), o RDS (8%). Los pacientes con una PaO_2 media de 54 mm Hg y un IO medio de 44 cm H_2O / mm Hg fueron distribuidos aleatoriamente para recibir una concentración de 20 ppm de INOmax ($n=97$) o nitrógeno gaseoso (placebo; $n=89$) además de su soporte ventilatorio. Los pacientes que presentaron una $PaO_2 > 60$ mm Hg y un $pH < 7.55$ recibieron una posterior reducción a 5ppm de INOmax o placebo. La Tabla 3 muestra los resultados primarios del estudio CINRGI.

Tabla 3: Resumen de los Resultados Clínicos del Estudio CINRGI

	Placebo	INOmax	Valor P
ECMO [†]	51/89 (57%)	30/97 (31%)	<0.001
Muerte	5/89 (6%)	3/97 (3%)	0.48

⁺ Oxigenación por membrana extracorpórea

[†] El punto final primario del estudio fue ECMO

Significativamente menos neonatos en el grupo de INOmax requirieron ECMO comparado con el grupo de control (31% frente a 57%, $p < 0.001$). Mientras que el número de muertes fue similar en ambos grupos (INOmax, 3%; placebo, 6%), la incidencia combinada de muerte y/o utilización de ECMO disminuyó en el grupo de INOmax (33% frente a 58%, $p < 0.001$).

Además, el grupo tratado con INOmax había mejorado en forma significativa la oxigenación evaluada por la PaO_2 , el IO, y el gradiente alveolo arterial ($p < 0.001$ para todos los parámetros). De los 97 pacientes tratados con INOmax, a 2 (2%) se les suspendió el fármaco del estudio debido a la presencia de niveles de metahemoglobina $> 4\%$. La frecuencia y número de sucesos adversos fue similar en los dos grupos de estudio.

Ineficacia en el Síndrome de distrés Respiratorio del Adulto (ARDS)

Estudio de ARDS

Mauricio González
Apoderado
Grupo Linde Gas Argentina S.A

Grupo Linde Gas Argentina S.A
Raúl E. Flores Medina
Farmacéutico M.P. 18417
Dirección Técnica

2021



En un estudio randomizado, doble ciego, paralelo, multicéntrico, 385 pacientes con síndrome de distrés respiratorio del Adulto (ARDS) asociado con neumonía (46%), cirugía (33%), trauma múltiple (26%), aspiración (23%), contusión pulmonar (18%), y otras causas, con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mm Hg a pesar de oxigenación y ventilación óptimas, recibieron placebo (n=193) o INOmax (n=192), 5 ppm, durante 4 horas a 28 días o hasta ser retirados debido a una mejora de la oxigenación. A pesar de las mejoras inmediatas en la oxigenación, no hubo ningún efecto de INOmax en el punto final primario de días con vida y con soporte ventilatorio desconectado. Estos resultados fueron consistentes con los datos de los resultados de un estudio de búsqueda de dosis más bajas de óxido nítrico (1.25 a 80ppm). INOmax no está indicado para ARDS.

SOBREDOSIFICACION

La sobredosis con INOmax se manifiesta mediante elevaciones de metahemoglobina y toxicidades pulmonares asociadas con NO_2 inspirado. El NO_2 elevado puede causar una lesión pulmonar aguda. Elevaciones de metahemoglobinemia reducen la capacidad de entregar 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 de INOmax o bien interrumpiendo su administración. La metahemoglobinemia que no se resuelva 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.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

PRESENTACION:

INOmax se presenta en cilindros de aluminio como gas comprimido a alta presión (2000 libras por pulgada cuadrada gauge [psig]).

INOmax (óxido nítrico) está disponible en los siguientes tamaños:

Tamaño D	Cilindros de aluminio portátiles de 353 litros a STP de óxido nítrico gaseoso en concentración de 800ppm en nitrógeno (volumen suministrado 344 litros) (NDC 64693-002-01)
Tamaño 88	Cilindros de aluminio de 1963 litros a STP de óxido nítrico gaseoso en concentración de 800ppm en nitrógeno (volumen suministrado 1918 litros) (NDC 64693-002-02)


CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO.

Almacenar a 25°C (77°F) con desviaciones permitidas entre 15–30°C (59–86°F).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y ACCION SOCIAL.

NUMERO DE CERTIFICADO.


Mauricio González
Apoderado
Grupo Linde Gas Argentina S.A.


Grupo Linde Gas Argentina S.A.
Rubén Flores Medina
Farmacéutico M.P. 18417
Director Técnico

2021



Certificado N° 52148

NOMBRE DEL DIRECTOR TECNICO.

Raúl Enrique Flores Medina, M.P. N° 18417.

DATOS DEL LABORATORIO.

Grupo Linde Gas Argentina S.A

Crisólogo Larralde 1522

Avellaneda, CP 1807, Buenos Aires

Argentina

HC 104.02

Handwritten mark resembling the letter 'E'.


Mauricio Gonzalez
Apoderado
Grupo Linde Gas Argentina S.A


Grupo Linde Gas Argentina S.A.
Raúl E. Flores Medina
Farmacéutico M.P. 18417
Director Técnico