



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

## DISPOSICIÓN N° 0361

BUENOS AIRES, 14 ENE 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017915-13-6 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 / OXIDO NITRICO, Forma farmacéutica y concentración: GAS PARA INHALACION 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.*

**DISPOSICIÓN N° 0361**

Que a fojas 143 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 / OXIDO NITRICO, Forma farmacéutica y concentración: GAS PARA INHALACION 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 44 a 99.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2330/05 los prospectos autorizados por las fojas 44 a 61, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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



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

DISPOSICIÓN N° **0361**

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017915-13-6

DISPOSICIÓN N° **0361**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

2  
G



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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0361** 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 / OXIDO NITRICO, Forma farmacéutica y concentración: GAS PARA INHALACION 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° 2021/12.-	Prospectos de fs. 44 a 99, corresponde desglosar de fs. 44 a 61.-

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



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

Autorización N° 52.148 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
14 ENE 2014  
días.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-017915-13-6

DISPOSICIÓN N°

**0361**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

CA  
7

0361



## Modelo de PROSPECTO

**INOmax® -- Óxido nítrico para inhalación**

FABRICADO EN USA

Venta Bajo Receta

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

INOmax (gas de óxido nítrico) es un fármaco que se administra por inhalación. El óxido nítrico, la sustancia activa en INOmax, es un vasodilatador pulmonar. INOmax es una mezcla gaseosa de óxido nítrico y nitrógeno (0.08% y 99.92%, respectivamente para 800 ppm). INOmax se presenta en cilindros de aluminio como gas comprimido bajo alta presión (2000 libras por pulgada cuadrada manométricas [psig]).

La fórmula estructural del óxido nítrico (NO) es la siguiente:



### CONCENTRACIONES

INOmax (óxido nítrico) es un gas disponible en concentraciones de 800 ppm.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

El óxido nítrico, el principio activo de INOmax, es un vasodilatador pulmonar que se usa en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica.

### INDICACIONES

INOmax es un vasodilatador que junto con ventilación asistida y otros agentes adecuados, está indicado para:

- El tratamiento de neonatos  $\geq 34$  semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, mejorando la oxigenación y reduciendo la necesidad de oxigenación por medio de membrana extracorpórea. \*
- como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0-17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación.

1

  
Narciso Pereira  
Aprobado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A

Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468

CH

\*Utilizar terapias adicionales para maximizar el aporte de oxígeno con sistemas de ventilación validados [ver Administración.] En pacientes con alvéolos colapsados, las terapias adicionales pueden incluir el uso de surfactante y ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

### MECANISMO DE ACCIÓN:

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, la cual da lugar a la vasodilatación. Al inhalarse, el óxido nítrico dilata selectivamente la vasculatura pulmonar, y debido a la inactivación eficiente por la hemoglobina, tiene un efecto mínimo en la vasculatura sistémica.

INOmax parece incrementar la presión parcial del oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>) 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.

### FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética del óxido nítrico se ha estudiado en adultos.

#### **Captación y distribución**

El óxido nítrico se absorbe sistémicamente tras la inhalación. La mayor parte atraviesa el lecho capilar pulmonar donde se combina con la hemoglobina que es saturada con un 60% - 100% de oxígeno.

A este nivel de saturación de oxígeno, el óxido nítrico se combina predominantemente con oxihemoglobina para producir metahemoglobina y nitrato. Con una saturación 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.

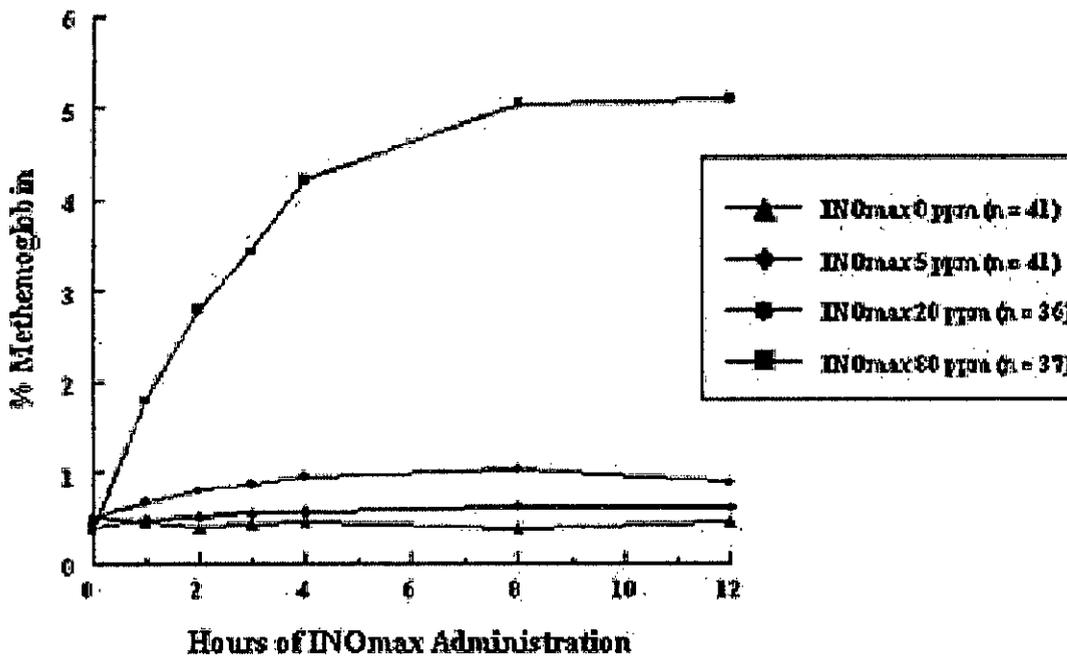
  
Narciso Pereira  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468

## Metabolismo

La disposición de la metahemoglobina se ha investigado como función del tiempo y de la concentración de exposición de óxido nítrico en neonatos con insuficiencia respiratoria. 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: Concentración de metahemoglobina-Perfiles de tiempo en neonatos que inhalan 0, 5, 20 o 80 ppm de INOmax



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 de placebo y en los grupos de INOmax 5 ppm y 20 ppm, pero alcanzó aproximadamente un 5% en el grupo tratado con INOmax 80 ppm. 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  $10 \pm 9$  (desviación estándar) horas (media, 8 horas) en estos 13 pacientes, pero un paciente no superó el 7% hasta transcurridas 40 horas.

## Eliminación

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

  
Narciso Pereira  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A

Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468

0361



#### FARMACODINÁMICA:

La hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (HPPN) se presenta como un defecto primario de desarrollo o como una condición secundaria a otras enfermedades como pueden ser el síndrome de aspiración de meconio (SAM), neumonía, sepsis, enfermedad de la membrana hialina, hernia diafragmática congénita (HDC), e hipoplasia pulmonar. En estos estados, la resistencia vascular pulmonar (RVP) esta aumentada, lo que provoca hipoxemia secundaria a la derivación sanguínea derecha-izquierda a través del ductus arteriosus abierto y del foramen oval. En neonatos con HPPN, INOmax mejora la oxigenación (como indican los aumentos importantes de PaO<sub>2</sub>).

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca se observa frecuentemente un aumento de la presión arterial pulmonar debido a una vasoconstricción pulmonar. El óxido nítrico inhalado ha demostrado reducir de forma selectiva la resistencia vascular pulmonar y en consecuencia la presión arterial pulmonar aumentada, lo que puede incrementar la fracción de eyección del ventrículo derecho. Estos efectos conducen a una mejora de la circulación y de la oxigenación sanguíneas.

#### POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para garantizar una administración segura y efectiva de INOmax y evitar los eventos adversos asociados con el óxido nítrico o NO<sub>2</sub>, la administración de INOmax solo debe ser realizada por un profesional del cuidado de la salud que haya completado y mantenido capacitación en el uso seguro y efectivo de un sistema de suministro de óxido nítrico impartida por el fabricante del sistema de suministro y del medicamento.

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. Ver Estudios Clínicos.

Debe monitorear la PaO<sub>2</sub>, la metahemoglobina y el NO<sub>2</sub> inhalado durante la administración de INOmax.

#### Posología

##### Neonatos de término y cerca de término con insuficiencia respiratoria hipóxica

  
Narciso Perdura  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468

GH

0361



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

Como el riesgo de metahemoglobinemia y de niveles elevados de  $\text{NO}_2$  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 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 una hora. Si no hay cambios en la oxigenación durante la administración de INOmax a 1 ppm, la  $\text{FiO}_2$  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 del 20 %, debe reanudarse la terapia con INOmax con 5 ppm y se volverá a estudiar su interrupción al cabo de 12 a 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.

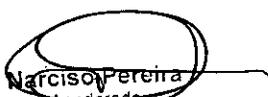
La interrupción brusca de INOmax puede provocar el aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) y el empeoramiento de la oxigenación también en neonatos sin respuesta evidente al tratamiento con INOmax.

### **Población pediátrica**

La seguridad y la eficacia de INOmax en prematuros de menos de 34 semanas de gestación no ha sido aún establecida. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección "CLINICAL STUDIES" aunque no es posible hacer recomendaciones o establecer una posología.

### **Hipertensión pulmonar asociada con 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

  
Narciso Perera  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A

Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468

4

perioperatorio, incluidos medicamentos inotrópicos y vasoactivos. INOmax debe administrarse bajo estrecha vigilancia de los parámetros hemodinámicos y de la oxigenación.

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

La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 10 ppm (partes por millón) de gas inhalado. La dosis puede aumentarse hasta 20 ppm si la dosis mínima no ha producido suficientes efectos clínicos. Debe administrarse la dosis eficaz mínima para, a continuación, reducir esta dosis lentamente hasta 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

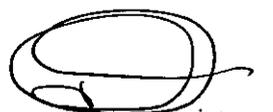
*Adultos*

La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 20 ppm (partes por millón) de gas inhalado. Esta dosis puede aumentarse hasta 40 ppm si la dosis mínima no ha producido suficientes efectos clínicos. Debe administrarse la dosis eficaz mínima para, a continuación, reducirla lentamente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas a esta dosis inferior.

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

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

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



Narciso Pereira  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.



Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmaceutico Nacional  
M.P. 19468

036 1



### *Retirada Gradual*

Se intentará retirar gradualmente el tratamiento con INOmax una vez los parámetros hemodinámicos, la ventilación asistida y el soporte inotrópico se hayan estabilizado. La retirada del óxido nítrico inhalado debe realizarse de forma gradual. La dosis debe reducirse progresivamente hasta 1 ppm durante 30 minutos vigilando continuamente la presión sistémica y la central para después realizar la desconexión. La retirada gradual debe intentarse al menos cada 12 horas cuando el paciente esté estable con una dosis baja de INOmax. Una reducción demasiado rápida del tratamiento con óxido nítrico inhalado conlleva el riesgo de un efecto rebote con el consecuente aumento de la presión arterial pulmonar y la posterior inestabilidad circulatoria.

### **Administración**

La metahemoglobina debe medirse en el periodo 4-8 horas tras el inicio del tratamiento con INOmax y periódicamente durante todo el tratamiento [ver *Advertencias y Precauciones*].

### **Sistemas de suministro de óxido nítrico**

INOmax debe administrarse mediante los sistemas para suministro de óxido nítrico INOmax DS<sub>IR</sub>®, o INOvent®, los cuales proporcionan concentraciones de óxido nítrico seleccionadas por el operador junto con un ventilador o sistema de administración de gas respiratorio luego de diluirse en una mezcla de oxígeno/aire. Un sistema de suministro de óxido nítrico incluye un aparato para la administración de óxido nítrico, un analizador del gas óxido nítrico y un analizador del gas dióxido de nitrógeno. La falta de calibración del sistema de suministro de óxido nítrico puede resultar en una dosis excesiva o insuficiente de óxido nítrico.

Para los casos de falla en el suministro eléctrico, debe disponerse de una fuente de alimentación a batería de reserva. Para una potencial falla del sistema, se debe contar con un sistema de suministro de óxido nítrico de reserva independiente. Si no se realiza la transición a un sistema de suministro de óxido nítrico de reserva se puede producir la interrupción brusca o prolongada del óxido nítrico [ver *Advertencias y Precauciones*].

### **Capacitación para la administración**

El usuario de INOmax y de los sistemas de suministro de óxido nítrico debe realizar un programa de capacitación exhaustivo para profesionales de la salud impartidos por los fabricantes de los sistemas de

7

  
Narciso Pereira  
Aprobado  
Grupo Linde Gas Argentina

Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmaceutico Nacional  
M.P. 19468

4

0361



suministro y el medicamento. Los profesionales de la salud que administran la terapia de óxido nítrico tienen acceso a soporte técnico brindado por el proveedor las 24 horas del día los 365 días del año para el suministro y la administración de INOmax llamando al número 0800-999-9242.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

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

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Síndrome de hipertensión pulmonar de rebote luego de la interrupción brusca**

Suspensión de INOmax [ver Posología]. La interrupción brusca de INOmax puede causar el empeoramiento de la oxigenación y el aumento de la presión arterial pulmonar, es decir, el Síndrome de hipertensión pulmonar de rebote. Los signos y síntomas del Síndrome de hipertensión pulmonar de rebote incluyen hipoxemia, hipotensión sistémica, bradicardia y gasto cardíaco reducido. Si se produce la hipertensión pulmonar de rebote, se debe reanudar la terapia con INOmax inmediatamente.

##### **Hipoxemia por Metahemoglobinemia**

El óxido nítrico se combina con la hemoglobina para formar metahemoglobina, la cual no transporta oxígeno, los niveles de metahemoglobina aumentan con la dosis de INOmax; puede demorar 8 o más horas alcanzar niveles de metahemoglobina estables. Monitorear la metahemoglobina y ajustar la dosis de INOmax para optimizar la oxigenación.

Si los niveles de metahemoglobina no se resuelven con una disminución de la dosis o la interrupción de INOmax, puede ser necesario una terapia adicional para tratar la metahemoglobinemia [ver Sobredosis].

En los adultos sometidos a cirugía cardíaca debe medirse el nivel de metahemoglobina en el transcurso de una 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.

  
Narciso Pereira  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

  
Director Técnico  
MAURICIO GONZÁLEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468

4

0361



## Lesiones en las vías aéreas por dióxido de nitrógeno

El NO<sub>2</sub> (dióxido de nitrógeno) se forma rápidamente en presencia de mezclas gaseosas que contienen NO y O<sub>2</sub>. Por ello, el dióxido de nitrógeno puede provocar inflamación de las vías aéreas y dañarlas. Si la concentración de NO<sub>2</sub> en el circuito respiratorio supera los 0,5 ppm, debe reducirse la dosis de INOmax

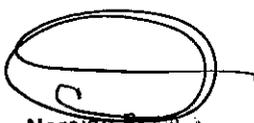
## Insuficiencia cardíaca

El óxido nítrico inhalado debe ser utilizado con precaución en pacientes con compromiso la función ventricular izquierda ya que puede existir un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Estos pacientes pueden desarrollar edema pulmonar, aumento de la presión pulmonar capilar en cuña, empeoramiento de la disfunción ventricular izquierda, hipotensión sistémica, bradicardia y paro cardíaco. Interrumpir INOmax mientras se continúa con la atención sintomática.

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 en 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 aumento de complicaciones hemorrágicas en ensayos controlados aleatorios en neonatos nacidos al final o en las últimas semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica.

  
Narciso Perotti  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

  
Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468

CH

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 CON OTRAS DROGAS

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos. En base a los datos disponibles, no se puede descartar una interacción clínicamente significativa con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica. INOmax se ha administrado con 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 (p. ej. sildenafil) no ha sido estudiado en profundidad. Los datos disponibles sugieren la existencia de efectos aditivos sobre la circulación central, la presión arterial pulmonar y la función del ventrículo derecho. La combinación del óxido nítrico inhalado y otros vasodilatadores que actúan a través de los sistemas GMPc o AMPc debe ser realizada con precaución.

## TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 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 (Ames Test), linfocitos humanos y luego de la exposición in vivo en ratas.

  
Narciso Pereira  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmaceutico Nacional  
M.P. 19468



No se han realizado estudios en animales ni en humanos para evaluar los efectos del óxido nítrico en la fertilidad.

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES

### Fertilidad, embarazo y 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 se excreta 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

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

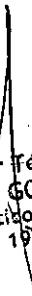
### Uso pediátrico.

La seguridad y eficacia del óxido nítrico para inhalación ha sido demostrado en los neonatos de término y cerca de término con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada con evidencia de hipertensión pulmonar. [ver *Estudios Clínicos*]. Otros estudios realizados en neonatos prematuros para la prevención de la displasia broncopulmonar no han demostrado evidencia significativa de eficacia [ver *Estudios Clínicos*].

### Uso geriátrico

Autorizado solamente para el tratamiento de hipertensión pulmonar peri y postoperatoria junto con cirugía cardíaca, para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función ventricular derecha y la oxigenación.

  
Narciso Pereira  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

  
Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468



## REACCIONES ADVERSAS

**Experiencia en ensayos clínicos en neonatos de término y cerca de término con insuficiencia respiratoria hipóxica con hipertensión pulmonar.**

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.

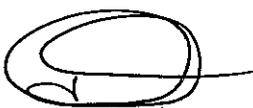
De todos los estudios controlados, se dispone de un seguimiento de al menos 6 meses de 278 pacientes que recibieron INOmax y 212 pacientes que recibieron placebo. Entre estos pacientes, no hay evidencia de reacciones adversas de tratamiento con la necesidad de re-hospitalización, servicios médicos especiales,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

En CINRGI, la única reacción adversa (>2% de mayor incidencia en INOmax que en el grupo placebo) fue la hipotensión (14% vs. 11%).

## Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes RA que han sido reportadas con el uso de INOmax a partir de la experiencia posterior a la comercialización en neonatos ( $\leq 1$  mes de edad) y están clasificadas por Clase de Órgano y Término preferido:

  
Narciso Perera  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

  
Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19458

Trastornos cardíacos: bradicardia luego de la suspensión brusca de la terapia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: hipoxia luego de la suspensión brusca de la terapia

Trastornos vasculares: hipotensión luego de la suspensión brusca de la terapia.

### Exposición accidental

De acuerdo con la experiencia posterior a la comercialización, la exposición accidental al óxido nítrico para inhalación en el personal hospitalario ha estado asociada con molestias en el pecho, mareos, sequedad en la garganta, disnea y dolor de cabeza.

## ESTUDIO CLÍNICOS

### Tratamiento de insuficiencia respiratoria hipóxica (HRF)

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 ( $IO = \text{presión media de la vía aérea en cm H}_2\text{O} \times \text{fracción inspirada de concentración de oxígeno [FiO}_2] \times 100$  dividido por la concentración arterial sistémica en mm Hg [PaO<sub>2</sub>]) y aumenta la PaO<sub>2</sub> [ver *Farmacología Clínica*].

#### 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 (SAM; 49%), neumonía/sepsis (21%), hipertensión pulmonar primaria idiopática del recién nacido (HPPN; 17%), o síndrome de distrés respiratorio (SDR; 11%). Los neonatos  $\leq 14$  días de edad (media, 1.7 días) con PaO<sub>2</sub> media de 46 mm Hg y un índice de oxigenación medio (OI) de 43 cm H<sub>2</sub>O / mm Hg fueron inicialmente randomizados para recibir 100% O<sub>2</sub> con (n=114) o sin (n=121) 20 ppm de oxido nítrico por un máximo de 14 días. La

  
Narciso Pereira  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

Director Apoderado  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468

0361



respuesta al fármaco de estudio se definió como el cambio en la PaO<sub>2</sub> 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 1 muestra los resultados primarios del estudio NINOS

**Tabla 1: Resumen de los resultados clínicos del Estudio NINOS**

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

<sup>†</sup> Oxigenación por membrana extracorpórea

<sup>†</sup> El criterio de valoración primario del estudio fue muerte o necesidad de ECMO

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<sub>2</sub> 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 [*ver Reacciones Adversas*].

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, auditiva o neurológica.

### Estudio CINRGI

Narciso Pereira  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmaceutico Nacional  
M.P. 19468

0361



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%), HPPN idiopática (30%), neumonía/sepsis (24%), o SDR (8%). Los pacientes con una PaO<sub>2</sub> media de 54 mm Hg y un IO medio de 44 cm H<sub>2</sub>O / 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<sub>2</sub> >60 mm Hg y un pH < 7.55 recibieron una posterior reducción a 5ppm de INOmax o placebo. La Tabla 2 muestra los resultados primarios del estudio CINRGI.

**Tabla 2: Resumen de los resultados clínicos del Estudio CINRGI**

	Placebo	INOmax	Valor P
ECMO <sup>*,†</sup>	51/89 (57%)	30/97 (31%)	<0.001
Muerte	5/89 (6%)	3/97 (3%)	0.48

<sup>+</sup> Oxigenación por membrana extracorpórea

<sup>†</sup> El criterio de valoración primario del estudio fue EMCO

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<sub>2</sub>, el IO, y el gradiente alveolo arterial (p<0.001 para todos los parámetros). De los 97 pacientes tratados con INOmax, 2 (2%) fueron retirados del fármaco en estudio por presentar niveles de metahemoglobina >4%. La frecuencia y número de sucesos adversos fue similar en los dos grupos de estudio [ver *Reacciones Adversas*].

En los ensayos clínicos, la reducción de la necesidad de ECMO no se ha demostrado con el uso de óxido nítrico inhalado en neonatos con hernia diafragmática congénita (HDC)

### Inefectivo en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)

  
Narciso Pereira  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

  
Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468



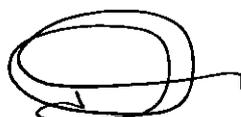
En estudio randomizado, doble ciego, paralelo, multicéntrico, 385 pacientes con síndrome de distres respiratorio del Adulto (SDRA) asociado con neumonía (46%), cirugía (33%), trauma múltiple (26%), aspiración (23%), contusión pulmonar (18%), y otras causas, con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <250 mm 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 criterio de valoración 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 80pp). INOmax no está indicado para SDRA.

### **Inefectivo en la prevención de displasia broncopulmonar (DBP)**

Se ha examinado la seguridad y eficacia de INOmax en la prevención de enfermedad pulmonar crónica [displasia broncopulmonar DBP] en neonatos de  $\leq 34$  semanas de gestación que requieren soporte respiratorio en tres grandes ensayos multicéntricos, doble ciegos, controlados con placebo en un total de 2149 infantes antes de término. Del total, 1068 recibieron placebo y 1081 recibieron óxido nítrico inhalado en dosis que variaron de 5 a 20 ppm, durante periodos de tratamiento entre 7 y 24 días de duración. El principal criterio de valoración de estos estudios fue con vida y sin DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM). La necesidad de un suplemento de oxígeno a las 36 EPM sirvió como un criterio de valoración sustituto para la presencia de DBP. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con respecto a muertes, niveles de metahemoglobina, o eventos adversos comúnmente observados en infantes prematuros, entre ellos hemorragia intraventricular, ductus arteriosus persistente, hemorragia pulmonar y retinopatía del prematuro. El uso de INOmax para la prevención de DBP en neonatos antes de término de edad gestacional  $\leq 34$  semanas no está indicado.

### **SOBREDOSIS**

La sobredosis con INOmax se manifiesta mediante elevaciones de metahemoglobina y toxicidades pulmonares asociadas con NO<sub>2</sub> inspirado. El NO<sub>2</sub> elevado puede causar una lesión pulmonar aguda. Las elevaciones de metahemoglobina reducen la capacidad de transportar oxígeno de la circulación. En estudios clínicos, los niveles de NO<sub>2</sub> >3 ppm o los niveles de metahemoglobina >7% se trataron reduciendo la dosis de INOmax o bien interrumpiendo su administración. La metahemoglobinemia que



Narciso Pereira  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A

Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468

0361



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.

#### PRESENTACIÓN:

INOMax se presenta en cilindros de aluminio como gas comprimido de alta presión (2000 libras por pulgada cuadrada [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 CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

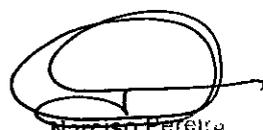
Almacenar a 25 °C (77 °F) con desviaciones permitidas entre 15–30 °C (59–86 °F).

Se deben cumplir todos los reglamentos relacionados con la manipulación de recipientes a presión.

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

Los cilindros deben transportarse apropiadamente para protegerlos de los riesgos de golpes y caídas.

#### Límite ocupacional

  
Narciso Pereira  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argentina S.A.

Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468

Gu

036



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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIOS DE SALUD Y ACCIÓN SOCIAL

NÚMERO DE CERTIFICADO.

Certificado N° 52148

NOMBRE DEL DIRECTOR TÉCNICO.

Oscar Mauricio González, M.P. N° 19.468.

DATOS DEL LABORATORIO

Grupo Linde Gas Argentina S.A  
Crisólogo Larralde 1522  
Avellaneda, CP 1807, Buenos Aires  
Argentina

HC 104.02

  
Narciso Perotti  
Apoderado  
Grupo Linde Gas Argent

  
Director Técnico  
MAURICIO GONZALEZ  
Farmacéutico Nacional  
M.P. 19468