INOMAX, gas óxido nítrico
INO Therapeutics

ASPECTOS PRINCIPALES DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos principales no contienen toda la información que se necesita para usar INOMAX en forma segura y eficaz. Consulte la información completa para la prescripción de INOMAX.

INOMAX® (óxido nítrico) gas para inhalación
Primera aprobación en los EE. UU.: 1999

----------INDICACIONES Y USO----------

INOmax es un vasodilatador indicado, junto con respiración asistida y otros agentes pertinentes, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por membrana extracorporal en neonatos a término o casi a término (gestación de >34 semanas) que tienen insuficiencia respiratoria hipóxica acompañada de indicios clínicos o ecocardiográficos de hipertensión pulmonar.

----------POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN----------

La dosis recomendada es de 20 ppm, administrados por un periodo de hasta 14 días o hasta que se haya resuelto la desaturación de oxígeno subyacente (2.1).

No se recomiendan dosis superiores a 20 ppm (2.1, 5.2)

Administración:

- Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento (2.2, 5.1).

------FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES UNITARIAS------

INOmax (óxido nítrico) es un gas que se presenta en concentraciones de 800 y 4880 ppm (3).

----------CONTRAINDICACIONES----------

Neonatos que dependan de una comunicación sanguínea derecha-izquierda (4).

----------ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES----------

Rebote: La interrupción brusca de la administración de INOMAX puede provocar un empeoramiento de la oxigenación y un aumento de la presión arterial pulmonar (5.1).

Metahemoglobinemia: La metahemoglobina aumenta al aumentar la dosis de óxido nítrico; luego de la interrupción o la reducción del óxido nítrico, las concentraciones de metahemoglobina regresan a las cifras iniciales en cuestión de horas (5.2).

Concentraciones elevadas de NO_2: Vigilar la concentración del NO_2 (5.3).

Insuficiencia cardíaca: En los pacientes con disfunción preexistente del ventrículo izquierdo, INOmax puede aumentar la presión de enclavamiento capilar pulmonar y presentarse el consiguiente edema pulmonar (5.4).

----------REACCIONES ADVERSAS----------

La reacción adversa más frecuente es la hipotensión (6).

Si desea notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con INO Therapeutics al 1-877-566-9466 y en http://www.inomax.com/ o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

----------INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS----------

Los compuestos donantes de óxido nítrico pueden aumentar el riesgo de aparición de metahemoglobinemia (7).

Última actualización: 04/2023

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO
2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Dosis
2.2 Administración
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES UNITARIAS
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Síndrome de hipertensión pulmonar de rebote después de la interrupción brusca
5.2 Hipoxemia por metahemoglobinemia
5.3 Daño en las vías respiratorias por el dióxido de nitrógeno
5.4 Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en los ensayos clínicos
6.2 Experiencia con el producto comercial
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Agentes donantes de óxido nítrico
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Modo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
13.1 Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica
14.2 Ineficacia en el síndrome de distrés respiratorio del adulto
14.3 Ineficacia en la prevención de la displasia broncopulmonar
16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

* No se incluyen los apartados o subapartados omitidos de la información completa para la prescripción

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

INOmax® está indicado, junto con respiración asistida y otros agentes pertinentes, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por membrana extracorporal en neonatos a término o casi a término (gestación de >34 semanas) que tienen insuficiencia respiratoria hipóxica acompañada de indicios clínicos o ecocardiográficos de hipertensión pulmonar.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis

Neonatos a término o casi a término que tienen insuficiencia respiratoria hipóxica

La dosis recomendada de INOmax es de 20 ppm. Mantener el tratamiento durante un máximo de 14 días o hasta que se haya resuelto la desaturación de oxígeno subyacente y el neonato esté en condiciones de que se les retire el tratamiento con INOmax.

No se recomiendan dosis superiores a 20 ppm *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

2.2 Administración

Sistemas de administración de óxido nítrico

INOmax debe administrarse con un sistema calibrado de administración de óxido nítrico (SAON) autorizado por la FDA. Hay varios SAON autorizados por la FDA. Consulte la información del producto del SAON para determinar cuál SAON usar con este medicamento y ver la información necesaria sobre capacitación y apoyo técnico para los usuarios de este medicamento con el SAON.

Cuando use un sistema de administración de óxido nítrico autorizado específicamente para su uso en la sala de resonancia magnética (p. ej., el INOmax DSIR® Plus MRI), utilice solo cilindros INOmax condicionales para resonancia magnética y un campo de 100 gauss como máximo *[consulte Presentación, conservación y manipulación (16)]*.

Tenga disponible una batería de respaldo y un sistema aparte de reserva para la administración de óxido nítrico para poder atender fallas de electricidad y de sistema.

Vigilancia

Determine la metahemoglobina en las 4 a 8 horas posteriores al comienzo de la administración de INOmax y a intervalos periódicos durante el tratamiento *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Durante la administración de INOmax, vigile la PaO_2 y el NO_2 inspirado *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Retirada gradual e interrupción

Evite la interrupción brusca del tratamiento con INOmax *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*. Para retirar INOmax, hágalo en varias etapas y permanezca varias horas en cada una de ellas para vigilar una posible hipoxemia.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES UNITARIAS

INOmax (óxido nítrico) gas se presenta en concentraciones de 800 y 4880 ppm.

4 CONTRAINDICACIONES

INOmax está contraindicado en los neonatos que dependan de una comunicación sanguínea derecha-izquierda.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síndrome de hipertensión pulmonar de rebote después de la interrupción brusca

Retire INOmax gradualmente *[consulte Posología y administración (2.2)]*. La interrupción brusca de la administración de INOmax puede provocar un empeoramiento de la oxigenación y un aumento de la presión arterial pulmonar (es decir, un síndrome de hipertensión pulmonar de rebote). Entre los signos y síntomas del síndrome de hipertensión pulmonar de rebote figuran la hipoxemia, la hipotensión sistémica, la bradicardia y el gasto cardiaco disminuido. Si se produce una hipertensión pulmonar de rebote, reanude de inmediato la administración de INOmax

5.2 Hipoxemia por metahemoglobinemia

El óxido nítrico reacciona con la hemoglobina para formar metahemoglobina, que no transporta oxígeno. Las concentraciones de metahemoglobina aumentan con el aumento de la dosis de INOmax. Pueden pasar 8 horas o más antes de que se alcancen las concentraciones de equilibrio de metahemoglobina. Vigile la metahemoglobina y ajuste la dosis de INOmax para optimizar la oxigenación.

Si disminuyendo la dosis de INOmax o interrumpiéndolo no se resuelven las concentraciones de metahemoglobina, podrían requerirse otros tratamientos para la metahemoglobinemia *[consulte Sobredosis (10)]*.

5.3 Daño en las vías respiratorias por el dióxido de nitrógeno

En las mezclas gaseosas que contienen NO y O_2 se forma dióxido de nitrógeno (NO_2). El dióxido de nitrógeno puede provocar inflamación de las vías respiratorias y daños en los tejidos pulmonares.

Si surge una variación imprevista de la concentración de NO_2 o la concentración de NO_2 alcanza las 3 ppm cuando se mide en el circuito respiratorio, se debe evaluar el sistema de administración según se indica en el apartado de solución de problemas del manual de funcionamiento y mantenimiento del sistema de administración de óxido nítrico, y debe recalibrarse el analizador del NO_2. La dosis de INOmax y/o la FiO_2 se deben ajustar como corresponda.

5.4 Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

Los pacientes que tengan disfunción del ventrículo izquierdo y reciban INOmax podrían presentar edema pulmonar, aumento de la presión de enclavamiento capilar pulmonar, empeoramiento de la disfunción del ventrículo izquierdo, hipotensión sistémica, bradicardia y paro cardiaco. Se deberá interrumpir la administración de INOmax mientras se brinda el tratamiento sintomático.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que figuran a continuación se tratan en otros apartados de la información del producto:

Hipoxemia *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*

Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*

6.1 Experiencia en los ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las frecuencias de las reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos con un medicamento no se pueden comparar directamente con las frecuencias observadas en los ensayos clínicos realizados con otro medicamento, y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica. No obstante, la información sobre reacciones adversas procedente de los estudios clínicos sirve de base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso del medicamento y para estimar las frecuencias.

En los estudios comparativos se incluyó a 325 pacientes que recibieron dosis de INOmax de 5 a 80 ppm y a 251 pacientes que recibieron placebo. En los ensayos agrupados, la mortalidad total fue del 11% con el placebo y del 9% con INOmax, resultado que basta para descartar que la mortalidad con INOmax sea más de un 40% mayor que con el placebo.

Tanto en el estudio NINOS como en el CINRGI, la duración de la hospitalización en el grupo de INOmax fue parecida a la observada en el grupo del placebo.

Del conjunto de los estudios comparativos se cuenta con al menos 6 meses de seguimiento para 278 pacientes que recibieron INOmax y 212 pacientes que recibieron placebo. En esos pacientes no hay indicios de efectos adversos del tratamiento en cuanto a necesidad de rehospitalización, servicios médicos especiales, patología pulmonar o secuelas neurológicas.

En el estudio NINOS, los grupos de tratamiento fueron semejantes en cuanto a la incidencia y la severidad de la hemorragia intracraneal, la hemorragia de grado IV, la leucomalacia periventricular, el infarto cerebral, las convulsiones que precisaron de tratamiento anticonvulsivo, la hemorragia pulmonar o la hemorragia gastrointestinal.

En el CINRGI, la única reacción adversa (con una incidencia >2% mayor con INOmax que con el placebo) fue la hipotensión (14% y 11%, respectivamente).

6.2 Experiencia con el producto comercial

Con el uso del producto comercial se han notificado en personal hospitalario casos de exposición accidental al óxido nítrico para inhalación asociados con molestia en el pecho, mareo, garganta seca, disnea y cefalea.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Agentes donantes de óxido nítrico

Los agentes donantes de óxido nítrico (como la prilocaína, el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina) pueden aumentar el riesgo de aparición de metahemoglobinemia.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.4 Uso pediátrico

Se ha demostrado la seguridad y la eficacia del óxido nítrico para inhalación en neonatos a término y casi a término que presentaban insuficiencia respiratoria hipóxica acompañada de indicios de hipertensión pulmonar *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*. En otros estudios realizados en prematuros para la prevención de la displasia broncopulmonar no se han obtenido pruebas sustanciales de eficacia *[consulte Estudios clínicos (14.3)]*. No se cuenta con información sobre su eficacia en otros grupos etarios.

8.5 Uso geriátrico

No está indicado el uso del óxido nítrico en la población adulta.

10 SOBREDOSIS

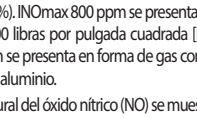
La sobredosis de INOmax se manifiesta en forma de elevación de la metahemoglobina y toxicidad pulmonar asociada al NO_2 inspirado. Una concentración elevada de NO_2 puede causar daño pulmonar agudo. Las cifras elevadas de metahemoglobina reducen la capacidad de transporte de oxígeno del torrente sanguíneo. En los estudios clínicos, las concentraciones de NO_2 de >3 ppm o las concentraciones de metahemoglobina de >7% se trataron reduciendo la dosis de INOmax o interrumpiendo su administración.

En función de la situación clínica, la metahemoglobinemia que no se resuelve al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento se puede tratar con vitamina C intravenosa, azul de metileno intravenoso o transfusión sanguínea.

11 DESCRIPCIÓN

INOmax (óxido nítrico gas) es un medicamento que se administra por inhalación. El óxido nítrico, la sustancia activa de INOmax, es un vasodilatador pulmonar. INOmax 800 ppm es una mezcla gaseosa de óxido nítrico (0.08%) y nitrógeno (99.92%). INOmax 4,880™ ppm es una mezcla gaseosa de óxido nítrico (0.488%) y nitrógeno (99.51%). INOmax 800 ppm se presenta en forma de gas comprimido a alta presión (2000 libras por pulgada cuadrada [psi]) en cilindros de aluminio. INOmax 4880 ppm se presenta en forma de gas comprimido a alta presión (3000 psi) en cilindros de aluminio.

La fórmula estructural del óxido nítrico (NO) se muestra a continuación:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Modo de acción

El óxido nítrico relaja el músculo liso vascular por su unión al heme de la guanilato-ciclasa citosólica, lo que activa esta enzima y aumenta la concentración intracelular

de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica, que causa la vasodilatación. Al inhalarse, el óxido nítrico dilata selectivamente la vasculatura pulmonar y, debido a su captación eficiente por la hemoglobina, apenas tiene efectos sobre la vasculatura sistémica.

INOmax aumenta la presión parcial del oxígeno arterial (PaO_2) al dilatar los vasos pulmonares de las áreas mejor ventiladas del pulmón, lo que retira flujo sanguíneo de las regiones pulmonares que tienen índices bajos de ventilación/perfusión (V/Q) y lo redistribuye hacia las regiones que tienen índices normales.

12.2 Farmacodinámica

Efectos sobre el tono vascular pulmonar en la HPPN

La hipertensión pulmonar persistente del neonato (HPPN) puede ser un defecto primario del desarrollo o una patología secundaria a otras enfermedades, como el síndrome de aspiración de meconio (SAM), la neumonía, la sepsis, la enfermedad de la membrana hialina, la hernia diafragmática congénita (HDC) y la hipoplasia pulmonar. En estos estados hay una resistencia vascular pulmonar (RVP) elevada que provoca hipoxemia secundaria a la comunicación sanguínea derecha-izquierda por el conducto arterioso persistente y el foramen oval. En los neonatos con PPHN, INOmax mejora la oxigenación (como indican los aumentos significativos de la PaO_2).

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del óxido nítrico se estudió en adultos.

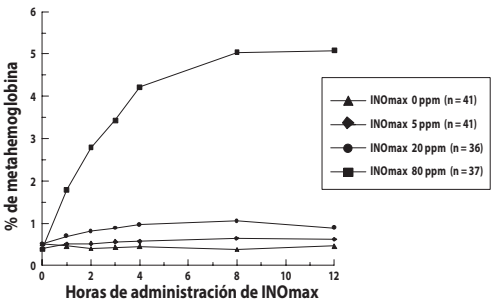
Absorción y distribución

Después de la inhalación del óxido nítrico se produce su absorción sistémica. La mayor parte atraviesa el lecho capilar pulmonar, donde se combina con una hemoglobina que está saturada con un 60% a 100% de oxígeno. Con este grado de saturación de oxígeno, el óxido nítrico se combina sobre todo con oxihemoglobina para producir metahemoglobina y nitrato. Cuando la saturación de oxígeno es baja, el óxido nítrico se puede combinar con desoxihemoglobina para formar transitoriamente nitrosilhemoglobina, que se transforma en óxidos de nitrógeno y metahemoglobina al quedar expuesta al oxígeno. En el sistema pulmonar, el óxido nítrico se puede combinar con oxígeno y agua para producir dióxido de nitrógeno y nitrito, respectivamente, que reaccionan con la oxihemoglobina para producir metahemoglobina y nitrato. Por ello, los productos finales del óxido nítrico predominantes que acceden a la circulación sistémica son sobre todo la metahemoglobina y el nitrato.

Metabolismo

Se estudió en neonatos con insuficiencia respiratoria la eliminación de la metahemoglobina en función del tiempo y de la concentración de exposición al óxido nítrico. En la Figura 1 se presentan las curvas de concentración de metahemoglobina (MetHb) y tiempo para las primeras 12 horas de exposición a 0, 5, 20 y 80 ppm de INOmax.

Figura 1: Curvas de la concentración de metahemoglobina y el tiempo en neonatos que recibieron 0, 5, 20 u 80 ppm de INOmax por vía inhalatoria



Las concentraciones de metahemoglobina aumentaron en las primeras 8 horas de exposición al óxido nítrico. La concentración media de metahemoglobina permaneció por debajo del 1% en el grupo del placebo y en los grupos tratados con 5 y 20 ppm de INOmax, pero llegó a alrededor del 5% en el grupo de 80 ppm de INOmax. Solo se alcanzaron concentraciones de metahemoglobina de >7% en los pacientes tratados con 80 ppm, y constituyeron el 35% del grupo. La media del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima de metahemoglobina fue de 10 ± 9 (DE) horas (mediana: 8 horas) en estos 13 pacientes, pero un paciente no superó el 7% hasta la hora 40.

Eliminación

Se ha identificado el nitrato como el metabolito predominante del óxido nítrico en la orina, donde constituye >70% de la dosis de óxido nítrico inhalada. El riñón depura el nitrato plasmático a velocidades cercanas a la velocidad de filtración glomerular.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

No se observaron efectos carcinógenos en ratas que recibieron durante 20 horas diarias dosis inhaladas de hasta la dosis recomendada (20 ppm) durante un plazo de hasta dos años. No se han estudiado exposiciones superiores.

En *Salmonella* (prueba de Ames), en linfocitos humanos y en ratas tratadas *in vivo* se ha constatado la genotoxicidad del óxido nítrico. No se han hecho estudios con animales ni con seres humanos para evaluar los efectos del óxido nítrico sobre la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica

La eficacia de INOmax se investigó en neonatos a término o casi a término que tenían insuficiencia respiratoria hipóxica de diversos orígenes. La inhalación de INOmax reduce el índice de oxigenación (IO = presión media en la vía aérea en cm H_2O × fracción de la concentración del oxígeno inspirado [FiO_2] × 100 dividido por la concentración arterial sistémica en mm Hg [PaO_2]) y aumenta la PaO_2 *[consulte Farmacología clínica (12.1)]*.

Estudio NINOS

El estudio sobre el óxido nítrico inhalado en neonatos (NINOS, por *Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study*) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo que se llevó a cabo en 235 neonatos que presentaban insuficiencia respiratoria hipóxica. El objetivo del estudio era determinar si el óxido nítrico inhalado reducía las muertes o la instauración de tratamiento de oxigenación por membrana extracorporal (ECMO) en una cohorte definida prospectivamente de neonatos a término o casi a término que presentaban insuficiencia respiratoria hipóxica y no respondían al tratamiento convencional. La insuficiencia respiratoria hipóxica se debía a síndrome de aspiración de meconio (SAM; 49%), neumonía o sepsis (21%), hipertensión pulmonar primaria idiopática del neonato (HPPN; 17%) o síndrome de distrés respiratorio (SDR; 11%). Los participantes eran lactantes de ≤14 días de edad (media de 1.7 días) que tenían una PaO_2 media de 46 mm Hg y un índice de oxigenación (IO) medio de 43 cm H_2O/mm Hg y al inicio se los asignó al azar a recibir O_2 al 100% con (n = 114) o sin (n = 121) 20 ppm de óxido nítrico durante un máximo de 14 días. La respuesta al medicamento experimental se definió en virtud de la variación de la PaO_2 a los 30 minutos del comienzo del tratamiento (respuesta completa: ≥20 mm Hg; respuesta parcial: entre 10 y 20 mm Hg; sin respuesta: ≤10 mm Hg). En los neonatos que no presentaron respuesta completa se evaluó la respuesta a 80 ppm de óxido nítrico o gas de referencia. En la Tabla 1 se presentan los resultados principales del estudio NINOS.

Tabla 1: Resumen de los resultados clínicos del estudio NINOS

	Referencia (n = 121)	NO (n = 114)	Valor de 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 extracorporal

† El criterio principal de valoración del estudio fue la muerte o la necesidad de ECMO.

Aunque la incidencia de muertes a los 120 días de edad fue parecida en ambos grupos (NO, 14%; referencia, 17%), la cantidad de lactantes del grupo del óxido nítrico que requirieron ECMO fue significativamente menor que la observada en el grupo de referencia (39% y 55%, respectivamente, p = 0.014). En la incidencia combinada de muerte y/o instauración de ECMO se observó una diferencia significativa favorable al grupo del óxido nítrico (46% y 64%, respectivamente, p = 0.006). El grupo del óxido nítrico presentó además aumentos significativamente mayores de la PaO_2 y descensos mayores del IO y del gradiente alveolo-arterial de oxígeno con respecto al grupo de referencia (p < 0.001 para todos los parámetros). La cantidad de pacientes que tuvieron respuesta parcial o mejor a la primera administración del medicamento experimental fue significativamente mayor en el grupo del óxido nítrico (66%) que en el grupo de referencia (26%, p < 0.001). En los 125 lactantes que no respondieron a 20 ppm de óxido nítrico o producto de referencia hubo porcentajes similares de pacientes tratados con NO (18%) o con producto de referencia (20%) que presentaron respuesta parcial o mejor a 80 ppm de óxido nítrico para inhalación o al medicamento de referencia, lo que indica que subiendo la dosis de óxido nítrico no se obtiene beneficio adicional. A ningún lactante se le interrumpió el medicamento experimental por toxicidad. El óxido nítrico inhalado no tuvo efectos detectables sobre la mortalidad. Los eventos adversos notificados en el ensayo NINOS tuvieron tasas similares de incidencia en ambos grupos de tratamiento *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. A los lactantes del ensayo se les hicieron exámenes de seguimiento a los 18-24 meses. En los lactantes para los cuales se dispone de datos de seguimiento, ambos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a las evaluaciones mentales, motoras, audiológicas y neurológicas.

Estudio CINRGI

Este estudio fue un ensayo multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado con 186 neonatos a término y casi a término que presentaban hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria hipóxica. El objetivo principal del estudio fue determinar si INOmax reducía la administración de ECMO en estos pacientes. La insuficiencia respiratoria hipóxica se debía a SAM (35%), HPPN idiopática (30%), neumonía o sepsis (24%) o SDR (8%). Los pacientes tenían una PaO_2 media de 54 mm Hg y un IO medio de 44 cm H_2O/mm Hg, y se los asignó al azar a recibir 20 ppm de INOmax (n = 97) o gas nitrógeno (placebo; n = 89) además de la respiración asistida. A los pacientes que presentaron una PaO_2 de >60 mm Hg y un pH de <7.55 se les bajó la dosis a 5 ppm de INOmax o placebo. En la Tabla 2 se presentan los resultados principales del estudio CINRGI.

Tabla 2: Resumen de los resultados clínicos del estudio CINRGI

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

* Oxigenación por membrana extracorporal

† El criterio principal de valoración de este estudio fue la ECMO.

La cantidad de neonatos del grupo de INOmax que requirieron ECMO fue significativamente menor que la observada en el grupo de referencia (31% y 57%, respectivamente, p < 0.001). Aunque la cantidad de muertes fue parecida en los dos grupos (INOmax, 3%; placebo, 6%), la incidencia combinada de muerte y/o administración de ECMO fue menor en el grupo de INOmax (33% y 58%, respectivamente, p < 0.001).

Además, el grupo de INOmax tuvo una mejora significativa de la oxigenación en términos de la PaO_2, el IO y el gradiente alveolo-arterial (p < 0.001 para todos los parámetros). De los 97 pacientes que recibieron INOmax, a 2 (2%) se les retiró el medicamento experimental por una concentración de metahemoglobina de >4%. La frecuencia y la cantidad de los eventos adversos notificados fueron semejantes en los dos grupos del estudio *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

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

14.2 Ineficacia en el síndrome de distrés respiratorio del adulto

En un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y de grupos paralelos, 385 pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) asociado con neumonía (46%), cirugía (33%), politraumatismo (26%), aspiración (23%), contusión pulmonar (18%) u otras causas y que tenían una PaO_2/FiO_2 de <250 mm Hg a pesar de la oxigenación y ventilación óptimas, recibieron placebo (n = 193) o INOmax (n = 192) en dosis de 5 ppm durante un periodo de 4 horas a 28 días o hasta que se les retiró el tratamiento por la mejoría de la oxigenación. A pesar de las mejorías rápidas de la oxigenación, INOmax no tuvo efecto sobre el criterio principal de valoración, que era la cantidad de días de supervivencia y sin respiración asistida. Estos resultados concordaron con los de un estudio más pequeño de búsqueda de la dosis de óxido nítrico (de 1.25 a 80 ppm). INOmax no está indicado en el SDRA.

14.3 Ineficacia en la prevención de la displasia broncopulmonar

En cuatro grandes ensayos clínicos multicéntricos, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que participaron en total 2600 lactantes prematuros se estudiaron la seguridad y la eficacia de INOmax para la prevención de la neumopatía crónica (displasia broncopulmonar, DBP) en neonatos de ≤34 semanas de edad gestacional que requieren respiración asistida. De ellos, 1290 recibieron placebo y 1310 recibieron óxido nítrico inhalado en dosis de 5 a 20 ppm durante lapsos de tratamiento de 7 a 24 días. El criterio principal de valoración de esos estudios fue la supervivencia en ausencia de DPB a las 36 semanas de edad posmenstrual (EPM). Como criterio indirecto de valoración de la presencia de DBP se utilizó la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de EPM. En general no se confirmó la eficacia en la prevención de la displasia broncopulmonar en los lactantes prematuros. No hubo diferencias destacables entre los grupos de tratamiento en lo relativo a las muertes totales, las concentraciones de metahemoglobina ni los eventos adversos que se suelen observar en los lactantes prematuros, como las hemorragias intraventriculares, el conducto arterioso persistente, las hemorragias pulmonares y la retinopatía de la prematuridad.

No se recomienda el uso de INOmax para la prevención de la DBP en neonatos prematuros de ≤34 semanas de edad gestacional.

16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

INOmax (óxido nítrico) se presenta en los siguientes tamaños:

Tamaño D	Cilindros portátiles de aluminio que en condiciones normales de presión y temperatura contienen 353 litros de gas óxido nítrico en una concentración de 800 ppm en nitrógeno (volumen cedido de 344 litros) (NDC 64693-002-01)
Tamaño 88	Cilindros de aluminio que en condiciones normales de presión y temperatura contienen 1963 litros de gas óxido nítrico en una concentración de 800 ppm en nitrógeno (volumen cedido de 1918 litros) (NDC 64693-002-02)
0.4 litros	Cilindros portátiles de aluminio que en condiciones normales de presión y temperatura contienen 78 litros de gas óxido nítrico en una concentración de 4880 ppm en nitrógeno (volumen cedido de 70 litros) (NDC 64693-003-01)

Conservar a 25 °C (77 °F); se permiten fluctuaciones dentro del intervalo de 15 a 30 °C (de 59 a 86 °F) [consultar el apartado de la USP sobre temperatura ambiente controlada].

Debe respetarse toda la reglamentación relativa a la manipulación de recipientes presurizados.

Proteja los cilindros de sacudidas, caídas, materiales oxidantes o inflamables, humedad y fuentes de calor o ignición.

Los cilindros de INOmax rotulados como condicionales para resonancia magnética (es decir, los cilindros de aluminio del tamaño 88) se pueden usar en un campo máximo de 100 gauss. El uso de cualquier otro cilindro (p. ej., los cilindros de aluminio del tamaño D o de 0.4 litros) puede provocar accidentes de proyectil.

Exposición ocupacional

El límite de exposición: fijado por la Administración de Salud y Seguridad Ocupacional (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) para el óxido nítrico es de 25 ppm, y para el NO_2 el límite es de 5 ppm.

En https://www.mallinckrodt.com/patents/ se puede consultar la lista de patentes.

Distribuido por
INO Therapeutics LLC
Bridgewater, NJ 08807 EE. UU.

© 2023 Mallinckrodt

SPC-LBL-0898 R2

US-2300241

Mallinckrodt™ Pharmaceuticals