

## **ANEXO I**

### **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INOmax 400 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Óxido nítrico (NO) 400 ppm mol/mol.

Una bala de gas de 2 litros llenada a 155 bares absolutos contiene 307 litros de gas bajo presión de 1 bar a 15 °C.

Una bala de gas de 10 litros llenada a 155 bares absolutos contiene 1.535 litros de gas bajo presión de 1 bar a 15 °C.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas comprimido medicinal

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

INOmax, junto con ventilación asistida y otros principios activos 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, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una 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.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Hipertensión pulmonar persistente en neonatos (PPHN)

La administración del óxido nítrico se realizará bajo prescripción de un facultativo con experiencia en neonatología intensiva. La prescripción se limitará a aquellas unidades de neonatos que tengan la formación adecuada en el uso del sistema de administración del óxido nítrico. INOmax se administrará siguiendo estrictamente las normas prescritas por el neonatólogo.

INOmax se utilizará en neonatos ventilados cuya duración de la ventilación asistida se prevea >24 horas. INOmax se usará una vez se haya optimizado el soporte respiratorio. Esto incluye la optimización del volumen/presión corriente y la funcionalidad pulmonar (surfactante, ventilación de alta frecuencia y presión positiva espiratoria).

#### Hipertensión pulmonar asociada con cirugía cardíaca

La prescripción del óxido nítrico debe ser supervisada por un médico experto en anestesia cardiotorácica y en cuidados intensivos. La prescripción se limitará a las unidades cardiotorácicas que hayan recibido una formación adecuada en el uso de sistemas de suministro de óxido nítrico. Solo se administrará INOmax de acuerdo con la prescripción de un médico anestesista o de cuidados intensivos.

## Posología

### Hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (PPHN)

La dosis máxima recomendada de INOmax es 20 ppm y esta dosis no debe excederse. En los ensayos clínicos fundamentales, la dosis inicial fue de 20 ppm. En cuanto sea posible, y en las primeras 4-24 horas de terapia, la dosis debe ir reduciéndose a 5 ppm siempre que la oxigenación arterial sea adecuada a esta dosis más baja. La terapia con óxido nítrico inhalado debe mantenerse en 5 ppm hasta que se observe mejoría en la oxigenación del neonato de modo que  $FiO_2$  sea  $< 0,60$  (en aire inspirado).

El tratamiento se puede mantener hasta 96 horas o hasta que se haya resuelto la desaturación de oxígeno y el neonato esté listo para la retirada gradual del tratamiento con INOmax. La duración del tratamiento es variable, habitualmente inferior a 4 días. En caso de que el neonato no responda al óxido nítrico inhalado, ver sección 4.4.

### 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  $FiO_2$  debe aumentarse un 10 %, debe interrumpirse la administración de INOmax y debe monitorizarse 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.

### 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 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, 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.

#### *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.

#### *Población pediátrica*

Todavía no se ha estudiado la seguridad y la eficacia de INOmax en prematuros de menos de 34 semanas de gestación. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1 aunque no es posible hacer recomendaciones o establecer una posología.

#### Forma de administración

Para uso endotraqueopulmonar

El óxido nítrico se administra al paciente mediante ventilación asistida después de su dilución con una mezcla de oxígeno/aire, utilizando un equipo de administración del óxido nítrico aprobado (con el símbolo CE). Antes de iniciar el tratamiento y durante la configuración compruebe que el aparato está ajustado a la concentración del gas de la bala de gas.

El sistema de administración debe proporcionar una concentración constante de INOmax inhalado, independientemente del equipo de ventilación utilizado. Con un ventilador de flujo continuo para neonatos, normalmente esto se puede lograr infundiendo un flujo bajo de INOmax en la rama de inspiración del circuito del ventilador. La ventilación con flujo intermitente del neonato puede provocar picos en la concentración de óxido nítrico. Para evitarlo, el sistema de administración de óxido nítrico en el sistema de ventilación de flujo intermitente deberá ser el adecuado.

La concentración de INOmax inspirado debe medirse continuamente en la rama de inspiración del circuito cerca del paciente. La concentración de dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ) y de  $\text{FiO}_2$  también debe medirse en el mismo lugar utilizando un equipo de monitorización calibrado y aprobado (con el símbolo CE). Para la seguridad del paciente, deben configurarse alarmas adecuadas para INOmax ( $\pm 2$  ppm de la dosis prescrita),  $\text{NO}_2$  (1 ppm) y  $\text{FiO}_2$  ( $\pm 0,05$ ). La presión de la bala de gas de INOmax debe visualizarse para permitir la sustitución oportuna de la bala sin pérdida inadvertida de la terapia y debe disponerse de balas de gas de reserva para un recambio en el momento apropiado. La terapia con INOmax debe estar disponible para ventilación manual como succión, transporte del paciente y reanimación.

En caso de fallo del sistema o de corte del suministro eléctrico, deberá disponerse de un suministro eléctrico por batería de emergencia y de un sistema de reserva para administración del óxido nítrico. El suministro eléctrico del equipo de monitorización debe ser independiente de la función del dispositivo de administración.

El límite superior de exposición (exposición media) al óxido nítrico del personal determinado por la legislación laboral es de 25 ppm durante 8 horas ( $30 \text{ mg/m}^3$ ) en la mayoría de los países y el límite correspondiente para  $\text{NO}_2$  es de 2-3 ppm ( $4-6 \text{ mg/m}^3$ ).

## *Formación para la administración del producto*

Los elementos clave que deben ser cubiertos en la formación del personal hospitalario son los siguientes.

Forma correcta de establecer la configuración y conexiones

- Las conexiones con la bala de gas y el equipo de ventilación asistida del paciente

Funcionamiento

- Verificar la lista de comprobación antes del uso (una serie de pasos a realizar inmediatamente antes de comenzar el tratamiento en cada paciente para garantizar que el sistema funciona correctamente y que se ha purgado el NO<sub>2</sub>)
- Configuración del dispositivo para administrar la concentración correcta de óxido nítrico
- Configuración de los límites alto y bajo de la alarma en los monitores de NO, NO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>
- Uso del sistema de administración de reserva manual
- Procedimientos correctos de cambio de la bala de gas y purgado del sistema
- Alarmas de averías
- Calibración del monitor de NO, NO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>
- Procedimientos mensuales de comprobación del sistema

### *Vigilancia de la formación de metahemoglobina (MetHb)*

Los neonatos y los lactantes presentan unos niveles disminuidos de actividad de la reductasa de la MetHb comparados con los adultos. El nivel de metahemoglobina debe medirse en el período de una hora desde el inicio de la terapia con INOmax utilizando un analizador que distinga correctamente la hemoglobina fetal de la metahemoglobina. Si es > 2,5 %, la dosis de INOmax debe disminuirse y se estudiará la administración de medicamentos reductores como el azul de metileno. Aunque es poco frecuente que el nivel de metahemoglobina aumente considerablemente si el primer nivel es bajo, es prudente repetir las mediciones de metahemoglobina cada uno o dos días.

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.

### *Vigilancia de la formación de dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>)*

Inmediatamente antes de su inicio en cada paciente, se deben aplicar los procedimientos apropiados para purgar el sistema de NO<sub>2</sub>. La concentración de NO<sub>2</sub> debe mantenerse lo más baja posible y siempre < 0,5 ppm. Si el NO<sub>2</sub> es > 0,5 ppm, debe revisarse el sistema de administración por si su funcionamiento fuera defectuoso, debe calibrarse de nuevo el analizador de NO<sub>2</sub> y, si es posible, deben reducirse el INOmax y/o la FiO<sub>2</sub>. Si se produce un cambio inesperado de la concentración de INOmax, debe revisarse el sistema de administración por si su funcionamiento fuera defectuoso y calibrarse de nuevo el analizador.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Neonatos con dependencia conocida a la derivación sanguínea derecha-izquierda o derivación significativa izquierda-derecha.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Respuesta inadecuada

Si se estima que la respuesta clínica no es adecuada tras 4-6 horas de administración de INOmax, se estudiarán las siguientes posibilidades.

En caso de pacientes que vayan a remitirse a otro hospital, se garantizará el aporte del óxido nítrico durante el transporte para evitar el empeoramiento de su estado al interrumpir bruscamente el

tratamiento de INOmax. En caso de continuar el empeoramiento o en ausencia de mejoría, definida la situación según los criterios locales, se pensará en emplear un sistema de rescate como una oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), si es posible.

#### Poblaciones de pacientes especiales

En los ensayos clínicos no se ha demostrado la eficacia del uso de óxido nítrico inhalado en pacientes con hernia diafragmática congénita.

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.

El óxido nítrico inhalado también debe ser utilizado con precaución en pacientes con la función ventricular izquierda afectada y una presión capilar pulmonar (PCWP) basal elevada ya que puede existir mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (p. ej., edema pulmonar).

#### Interrupción del tratamiento

La administración de 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 ( $\text{PaO}_2$ ). El empeoramiento de la oxigenación y la elevación de la PAP pueden presentarse también en neonatos sin respuesta evidente al tratamiento con INOmax. La retirada gradual del óxido nítrico inhalado se realizará con precaución. En aquellos pacientes trasladados a otros centros para recibir tratamiento adicional, y que necesiten continuar con el tratamiento con INOmax, deben tomarse medidas para asegurar la continuidad del aporte de óxido nítrico durante el transporte. El médico deberá tener acceso a la cabecera del paciente a un sistema de administración de óxido nítrico de reserva.

#### Formación de metahemoglobina

Gran parte del óxido nítrico para inhalación se absorbe sistémicamente. Las sustancias finales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son sobre todo la metahemoglobina y el nitrato. Deben vigilarse las concentraciones de metahemoglobina en sangre (ver sección 4.2).

#### Formación de $\text{NO}_2$

El  $\text{NO}_2$  (dióxido de nitrógeno) se forma rápidamente en presencia de mezclas gaseosas que contienen NO (óxido nítrico) y  $\text{O}_2$ . Por ello, el óxido nítrico puede provocar inflamación de las vías aéreas y dañarlas. La dosis de óxido nítrico debe reducirse si la concentración de dióxido de nitrógeno supera los 0,5 ppm.

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

Se recomienda realizar una monitorización periódica 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.

#### Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

Se han notificado casos de edema pulmonar potencialmente mortal con óxido nítrico cuando se utiliza en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Por tanto, se debe evaluar cuidadosamente la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva si aparecen signos de edema pulmonar tras la

administración de óxido nítrico a pacientes con hipertensión pulmonar. Si se confirma esta información, se suspenderá el tratamiento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han llevado a cabo estudios de interacción.

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. Las sustancias donantes de óxido nítrico, incluidos el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, pueden tener un efecto aditivo con INOmax respecto al riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. INOmax se ha administrado con tolazolina, dopamina, dobutamina, esteroides, surfactantes y ventilación de alta frecuencia.

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.

Existe un riesgo mayor de formación de metahemoglobina si se administran los fármacos que aumentan las concentraciones de metahemoglobina junto con el óxido nítrico (p. ej. nitratos alquilo y sulfonamidas). En consecuencia, las sustancias que provocan niveles más altos de metahemoglobina deberán utilizarse con precaución durante la terapia con óxido nítrico inhalado. La prilocaína, administrada por vía oral, parenteral o tópica, puede causar metahemoglobinemia. Deben tomarse precauciones cuando se administre INOmax junto con medicamentos que contengan prilocaína.

En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente formando derivados que son tóxicos para el epitelio bronquial y la membrana alveolocapilar. El dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) es la principal sustancia que se forma y puede provocar inflamación y daño en las vías aéreas. Existen también datos en animales que sugieren un aumento de la susceptibilidad a las infecciones de las vías aéreas en exposiciones a niveles bajos de NO<sub>2</sub>. Durante el tratamiento con óxido nítrico, la concentración de NO<sub>2</sub> debe ser < 0,5 ppm en el intervalo de dosis de < 20 ppm de óxido nítrico. Si, en cualquier momento, la concentración de NO<sub>2</sub> supera la 1 ppm, deberá reducirse inmediatamente la dosis de óxido nítrico. Ver la información de monitorización del NO<sub>2</sub> en la sección 4.2.

#### **4.6 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.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No relevantes.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La interrupción abrupta de la administración de óxido nítrico inhalado puede causar una reacción de rebote: una reducción de la oxigenación, un aumento de la presión central y una posterior reducción de la presión arterial sistémica. La reacción de rebote es la reacción adversa más común durante el uso clínico de INOmax. El rebote puede producirse tanto al principio como al final del tratamiento.

En un estudio clínico (NINOS), los grupos de tratamiento resultaron similares respecto a la incidencia y gravedad de hemorragia intracraneal, hemorragia de Grado IV, leucomalacia periventricular, infarto cerebral, ataques que requieren terapia anticonvulsionante, hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que figuran en la tabla siguiente que se han observado con el uso de INOmax proceden del ensayo CINRGI en 212 recién nacidos o de experiencias de poscomercialización en recién nacidos (de menos de un mes de edad). Las categorías de frecuencia que aparecen se presentan de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy rara ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuente</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco frecuente</b>	<b>Rara</b>	<b>Muy rara</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Trombocitopenia <sup>a</sup>	-	Metahemoglobinemia <sup>a</sup>	-	-	-
<b>Trastornos cardíacos</b>	-	-	-	-	-	Bradicardia <sup>b</sup> (después de una interrupción abrupta de la terapia)
<b>Trastornos vasculares</b>	-	Hipotensión <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	-	Atelectasia <sup>a</sup>	-	-	-	Hipoxia <sup>b,d</sup> Disnea <sup>c</sup> Molestias en el pecho <sup>c</sup> Garganta seca <sup>c</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	-	-	-	-	-	Cefalea <sup>c</sup> Mareos <sup>c</sup>

a: Observados en el ensayo clínico

b: Observados en la poscomercialización.

c: Observados en la poscomercialización, experimentados por el personal sanitario tras una exposición accidental.

d: Datos de la vigilancia de seguridad poscomercialización (Post Marketing Safety Surveillance, PMSS), efectos asociados con una retirada brusca del medicamento, y/o con errores con el sistema de administración. Se han descrito reacciones rápidas de rebote como vasoconstricción pulmonar intensa e hipoxia tras una retirada repentina del tratamiento de óxido nítrico inhalado que han precipitado un colapso cardiovascular.

#### Descripción de determinadas reacciones adversas

El tratamiento con óxido nítrico inhalado puede producir un aumento de la metahemoglobina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.



## 4.9 Sobredosis

La sobredosis con INOmax se manifiesta mediante elevaciones de metahemoglobina y NO<sub>2</sub>. El NO<sub>2</sub> elevado puede causar una lesión pulmonar aguda. Las elevaciones de metahemoglobinemia 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 no desaparezca 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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros productos del aparato respiratorio: código ATC R07 AX01

El óxido nítrico es una sustancia producida por muchas células del cuerpo. Relaja el músculo liso vascular al unirse a la mitad hem de la ciclasa guanilato citosólica, activando la ciclasa guanilato y aumentando los niveles intracelulares de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica, que causa después la vasodilatación. Al inhalarse, el óxido nítrico produce vasodilatación pulmonar selectiva.

INOmax parece incrementar la presión parcial del oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>) al dilatar los vasos pulmonares en las áreas mejor ventiladas del pulmón, redistribuyendo el flujo sanguíneo pulmonar lejos de las regiones pulmonares con índices bajos de ventilación/perfusión (V/Q) y hacia regiones con índices normales.

La hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (PPHN) se presenta como un defecto primario de desarrollo o como una condición secundaria a otras enfermedades, como el síndrome de aspiración meconial (MAS), neumonía, sepsis, enfermedad de la membrana hialina, hernia diafragmática congénita (CDH) e hipoplasia pulmonar. En estos estados, la resistencia vascular pulmonar (PVR) es alta, lo que provoca hipoxemia secundaria a la derivación sanguínea derecha-izquierda a través del conducto arterioso abierto y del foramen oval. En neonatos con PPHN, INOmax mejora la oxigenación (como indican los aumentos significativos de PaO<sub>2</sub>).

La eficacia de INOmax se ha investigado en neonatos a término o en las últimas semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica de distinta etiología.

En el ensayo NINOS, 235 neonatos con insuficiencia respiratoria hipóxica fueron distribuidos aleatoriamente para recibir O<sub>2</sub> al 100% con (n= 114) y sin (n= 121) óxido nítrico, con una concentración inicial de 20 ppm en la mayoría de los casos y reduciendo la dosis en cuanto fuera posible, con una duración media de exposición de 40 horas. El objetivo de este ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo era determinar si la administración de óxido nítrico inhalado reducía la ocurrencia de muerte o el inicio de la oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO). En los neonatos que no respondieron plenamente a 20 ppm se evaluó la respuesta a 80 ppm de óxido nítrico o gas de control. La incidencia combinada de muerte y/o inicio de la ECMO (objetivo primario definido prospectivamente) demostró una ventaja significativa en el grupo tratado con óxido nítrico (46% frente al 64%, p= 0,006). Además, los datos sugieren que utilizar una dosis mayor de óxido nítrico no supone ningún beneficio añadido. Los acontecimientos adversos observados se presentaron con una tasa de incidencia similar en ambos grupos. Las exploraciones de seguimiento mental, motor, auditivo y neurológico realizadas a los 18-24 meses de edad dieron resultados similares en ambos grupos.

En el ensayo CINRGI, 186 neonatos a término y pretérmino con insuficiencia respiratoria hipóxica aguda y sin hipoplasia pulmonar fueron distribuidos aleatoriamente para recibir INOmax (n= 97) o nitrógeno gaseoso (placebo; n= 89) con una dosis inicial de 20 ppm y reducción posterior a 5 ppm en 4-24 horas, con una duración media de exposición de 44 horas. El objetivo primario definido prospectivamente fue la utilización de una ECMO, que fue significativamente menor en el grupo tratado con INOmax comparado con el grupo control (31% comparado con 57%,  $p<0,001$ ). Además, en el grupo tratado con INOmax mejoró significativamente la oxigenación evaluada por la  $PaO_2$ , OI, y el gradiente alveolo-arterial ( $p<0,001$  en todos los casos). De los 97 pacientes tratados con INOmax, 2 (2%) fueron retirados del estudio por presentar unos niveles de metahemoglobina  $>4\%$ . La frecuencia y número de reacciones adversas fue similar en los dos grupos estudiados.

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 el aumento de la presión arterial pulmonar, lo que puede aumentar la fracción de eyección del ventrículo derecho. Estos efectos mejoran, a su vez, la circulación sanguínea y la oxigenación de la circulación pulmonar.

En el ensayo INOT27 se distribuyeron al azar 795 recién nacidos pretérmino ( $EG < 29$  semanas) con insuficiencia respiratoria hipóxica para su tratamiento con INOmax (n=395) a una dosis de 5 ppm o con nitrógeno (placebo n=400), iniciándose la administración en las primeras 24 horas de vida y continuando el tratamiento durante al menos 7 días y hasta alcanzar los 21 días. El criterio principal de valoración, combinación de los criterios de valoración de eficacia de muerte o BPD a las 36 semanas de gestación, no fue significativamente diferente entre los grupos, incluso cuando se ajustó la edad de gestación como covariable ( $p = 0,40$ ) o con el peso al nacimiento como covariable ( $p = 0,41$ ). La ocurrencia general de hemorragia intraventricular fue de 114 (28,9%) recién nacidos tratados con óxido nítrico para inhalación frente a 91 (22,9%) recién nacidos del grupo control. El número total de muertes en la semana 36 fue ligeramente superior en el grupo de iNO; 53/395 (13,4%) frente al grupo control 42/397 (10,6%). En el ensayo INOT25 donde se estudiaron los efectos del óxido nítrico para inhalación en recién nacidos pretérmino hipóxicos no se observaron mejorías en los recién nacidos sin BPD. Sin embargo, en este estudio no se observó diferencia alguna en la incidencia de HIV o de muerte. En el estudio BALLR1, donde también se evaluaron los efectos del óxido nítrico para inhalación en recién nacidos pretérmino pero iniciando la administración del óxido nítrico para inhalación a los 7 días y a una dosis de 20 ppm, se observó un aumento significativo en los recién nacidos vivos sin BPD en la semana de gestación 36, 121 (45%) frente a 95 (35,4%)  $p<0,028$ . No se observaron signos de aumento de los efectos adversos en este estudio.

El óxido nítrico reacciona químicamente con el oxígeno para formar dióxido de nitrógeno.

El óxido nítrico tiene un electrón no emparejado, por lo que la molécula es reactiva. En el tejido biológico, el óxido nítrico puede formar peroxinitrito con superóxido ( $O_2^-$ ), una sustancia inestable que puede dañar el tejido mediante más reacciones redox. Además, el óxido nítrico tiene afinidad con las metalproteínas y también puede reaccionar con grupos -SH en compuestos nitrosilo de formación de proteínas. Se desconoce la importancia clínica de la reactividad química del óxido nítrico en el tejido. Los estudios demuestran que sus efectos farmacodinámicos aparecen en el pulmón a concentraciones tan bajas como de 1 ppm dentro de la vía aérea.

La Agencia Europea del Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con INOmax en los diferentes grupos de la población pediátrica en la hipertensión pulmonar persistente y otras cardiopatías pulmonares. Para información sobre el uso pediátrico, ver sección 4.2.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética del óxido nítrico se ha estudiado en adultos. El óxido nítrico se absorbe sistémicamente tras la inhalación. La mayor parte atraviesa el lecho capilar pulmonar donde se combina con la hemoglobina, que está 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 de oxígeno 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 para producir metahemoglobina y nitrato. Así, los productos finales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son predominantemente la metahemoglobina y el nitrato.

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. Las concentraciones de metahemoglobina aumentan durante las primeras 8 horas de exposición al óxido nítrico. Los niveles medios de metahemoglobina permanecieron por debajo de 1 % en el grupo de placebo y en los grupos de INOmax 5 ppm y 20 ppm, pero alcanzaron aproximadamente un 5% en el grupo INOmax 80 ppm. Solo se alcanzaron niveles de metahemoglobina > 7 % en los pacientes que recibieron 80 ppm, que comprendían el 35 % del grupo. El tiempo medio 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.

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.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se observaron efectos en estudios no clínicos solo con exposiciones consideradas suficientemente superiores al nivel máximo de exposición humana, con lo que indican baja relevancia para el uso clínico.

La toxicidad aguda se relaciona con la anoxia resultante de elevados niveles de metahemoglobina.

El óxido nítrico es genotóxico en algunos sistemas de prueba. No se observaron efectos carcinogénicos en ratas expuestas a inhalaciones hasta la dosis recomendada (20 ppm) durante 20h/día y hasta dos años. No se han estudiado exposiciones superiores.

No se han realizado estudios sobre la toxicidad para la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Nitrógeno

### **6.2 Incompatibilidades**

En presencia de oxígeno el NO forma rápidamente NO<sub>2</sub> (ver sección 4.5).

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Deben seguirse todas las normas relativas a la manipulación de recipientes a presión.

Guardar las balas de gas en salas interiores bien ventiladas o cobertizos exteriores ventilados y protegidos de la lluvia y la luz solar directa.

Proteger las balas de gas de golpes, caídas, oxidación y materiales inflamables, fuentes de calor o ignición y humedad.

#### Conservación en el departamento de farmacia

Las balas de gas deben conservarse en un lugar aireado, limpio y cerrado bajo llave, exclusivamente para la conservación de gas medicinal. Dentro de dicho lugar debe haber una instalación separada especial para la conservación de balas de óxido nítrico.

#### Conservación en el departamento médico

La bala de gas debe ponerse en un lugar equipado con material apropiado a fin de que se mantenga vertical.

#### Transporte de balas de gas

Las balas de gas deben transportarse con el material apropiado a fin de protegerlas del riesgo de golpes o caídas.

Durante el traslado de pacientes tratados con INOmax entre hospitales distintos o dentro del mismo hospital, las balas de gas deben apartarse y sujetarse bien para mantenerlas vertical y evitar el riesgo de caída o la modificación inoportuna de administración de fármaco. Debe prestarse especial atención a la fijación del regulador de presión para evitar el riesgo de averías accidentales.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tamaños de envase:

Bala de gas de aluminio de 2 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula estándar.

Bala de gas de aluminio de 2 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula equipado con dispositivo INOmeter.

Bala de gas de aluminio de 10 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula estándar.

Bala de gas de aluminio de 10 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula equipado con dispositivo INOmeter.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Instrucciones de uso/manipulación de INOmax

Al conectar una bala de INOmax al sistema de suministro compruebe siempre que la concentración de la bala se ajusta a la concentración configurada en el sistema.

Para evitar todo tipo de incidentes, deben respetarse absolutamente las siguientes instrucciones.

- antes de usar, debe comprobarse la buena condición del material
- las balas de gas deben apartarse y sujetarse bien para evitar una caída inoportuna
- la válvula debe abrirse totalmente cuando se use, pero no debe abrirse de forma brusca.
- nunca se debe usar ni reparar una válvula defectuosa. Devolver al distribuidor/fabricante.
- si la válvula de la bala de gas no está protegida por un tapón o una cubierta, no utilice la bala de gas
- debe utilizarse una conexión específica, con una rosca de 30 mm diseñada para el uso médico, conforme a la norma ISO 5145 y un regulador de presión que admita una presión equivalente al menos a 1,5 de la presión de funcionamiento máxima (155 bares) de la bala de gas

- el regulador de presión debe purgarse con la mezcla de nitrógeno/óxido nítrico antes de cada nuevo uso para imposibilitar la inhalación de dióxido de nitrógeno
- el regulador de presión no debe apretarse con alicates, ya que podría aplastarse la junta

Todo el equipo, incluidos los conectores, tubos y circuitos, utilizados para el suministro del óxido nítrico debe estar fabricado con materiales compatibles con el gas. Desde el punto de vista de la corrosión, el sistema de suministro puede dividirse en dos zonas: 1) desde la válvula de la bala de gas al humidificador (gas seco) y 2) del humidificador a la salida (gas húmedo que puede contener NO<sub>2</sub>). Los ensayos muestran que las mezclas de óxido nítrico secas pueden utilizarse con la mayoría de los materiales. Sin embargo, la presencia de dióxido de nitrógeno y de humedad crean un ambiente agresivo. Entre los materiales metálicos, solamente cabe recomendar el acero inoxidable. Entre los polímeros analizados para utilizar en los sistemas de administración de óxido nítrico se incluyen el polietileno (PE) y el polipropileno (PP). No debe utilizarse caucho butilo, poliamidas ni poliuretano. El politrifluorocloroetileno, el copolímero de hexafluoropropeno-vinilideno y el politetrafluoretileno han sido utilizados ampliamente con óxido nítrico puro y otros gases corrosivos. Se consideran tan inertes que no requieren la realización de ensayos.

Está prohibida la instalación de un sistema de tubos de óxido nítrico con estación de suministro de balas de gas, red fija y unidades terminales.

Por lo general, no es necesario realizar un barrido del exceso de gas, sin embargo se debe tener en cuenta la calidad del aire del lugar de trabajo, las concentraciones de pequeñas cantidades de NO o NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> no deben superar los límites nacionales de exposición profesional establecidos. La exposición accidental a INOmax del personal del hospital ha sido asociada a las reacciones adversas (ver sección 4.8).

Las balas equipadas con un volante de válvula estándar no pueden utilizarse con el sistema de suministro INOmax DSIR.

#### Instrucciones para la eliminación de la bala de gas

No tire la bala de gas cuando ésta quede vacía. El proveedor recogerá las balas de gas vacías.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suecia

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/194/001, EU/1/01/194/002

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

Fecha de la primera autorización: 1/8/2001  
Renovación de la autorización: 1/6/2006

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INOmax 800 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Óxido nítrico (NO) 800 ppm mol/mol.

Una bala de gas de 2 litros llenado a 155 bares absolutos contiene 307 litros de gas bajo presión de 1 bar a 15 °C.

Una bala de gas de 10 litros llenado a 155 bares absolutos contiene 1535 litros de gas bajo presión de 1 bar a 15 °C.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas comprimido medicinal

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

INOmax, junto con ventilación asistida y otros principios activos 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, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una 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.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Hipertensión pulmonar persistente en neonatos (PPHN)

La administración del óxido nítrico se realizará bajo prescripción de un facultativo con experiencia en neonatología intensiva. La prescripción se limitará a aquellas unidades de neonatos que tengan la formación adecuada en el uso del sistema de administración del óxido nítrico. INOmax se administrará siguiendo estrictamente las normas prescritas por el neonatólogo.

INOmax se utilizará en neonatos ventilados cuya duración de la ventilación asistida se prevea >24 horas. INOmax se usará una vez se haya optimizado el soporte respiratorio. Esto incluye la optimización del volumen/presión corriente y la funcionalidad pulmonar (surfactante, ventilación de alta frecuencia y presión positiva espiratoria).

#### Hipertensión pulmonar asociada con cirugía cardíaca

La prescripción del óxido nítrico debe ser supervisada por un médico experto en anestesia cardiotorácica y en cuidados intensivos. La prescripción se limitará a las unidades cardiotorácicas que hayan recibido una formación adecuada en el uso de sistemas de suministro de óxido nítrico. Solo se administrará INOmax de acuerdo con la prescripción de un médico anestesista o de cuidados intensivos.

## Posología

### Hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (PPHN)

La dosis máxima recomendada de INOmax es 20 ppm y esta dosis no debe excederse. En los ensayos clínicos fundamentales, la dosis inicial fue de 20 ppm. En cuanto sea posible, y en las primeras 4-24 horas de terapia, la dosis debe ir reduciéndose a 5 ppm siempre que la oxigenación arterial sea adecuada a esta dosis más baja. La terapia con óxido nítrico inhalado debe mantenerse en 5 ppm hasta que se observe mejoría en la oxigenación del neonato de modo que  $FiO_2$  sea  $< 0,60$  (en aire inspirado).

El tratamiento se puede mantener hasta 96 horas o hasta que se haya resuelto la desaturación de oxígeno y el neonato esté listo para la retirada gradual del tratamiento con INOmax. La duración del tratamiento es variable, habitualmente inferior a 4 días. En caso de que el neonato no responda al óxido nítrico inhalado, ver sección 4.4.

### 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  $FiO_2$  debe aumentarse un 10 %, debe interrumpirse la administración de INOmax y debe monitorizarse 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.

### 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 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, 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 periodos de tratamiento habituales son de 24-48 horas.

#### *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.

#### *Población pediátrica*

Todavía no se ha estudiado la seguridad y la eficacia de INOmax en prematuros de menos de 34 semanas de gestación. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1 aunque no es posible hacer recomendaciones o establecer una posología.

#### Forma de administración

Para uso endotraqueopulmonar

El óxido nítrico se administra al paciente mediante ventilación asistida después de su dilución con una mezcla de oxígeno/aire, utilizando un equipo de administración del óxido nítrico aprobado (con el símbolo CE). Antes de iniciar el tratamiento y durante la configuración compruebe que el aparato está ajustado a la concentración del gas de la bala de gas.

El sistema de administración debe proporcionar una concentración constante de INOmax inhalado, independientemente del equipo de ventilación utilizado. Con un ventilador de flujo continuo para neonatos, normalmente esto se puede lograr infundiendo un flujo bajo de INOmax en la rama de inspiración del circuito del ventilador. La ventilación con flujo intermitente del neonato puede provocar picos en la concentración de óxido nítrico. Para evitarlo, el sistema de administración de óxido nítrico en el sistema de ventilación de flujo intermitente deberá ser el adecuado.

La concentración de INOmax inspirado debe medirse continuamente en la rama de inspiración del circuito cerca del paciente. La concentración de dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ) y de  $\text{FiO}_2$  también debe medirse en el mismo lugar utilizando un equipo de monitorización calibrado y aprobado (con el símbolo CE). Para la seguridad del paciente, deben configurarse alarmas adecuadas para INOmax ( $\pm 2$  ppm de la dosis prescrita),  $\text{NO}_2$  (1 ppm) y  $\text{FiO}_2$  ( $\pm 0,05$ ). La presión de la bala de INOmax debe visualizarse para permitir la sustitución oportuna de la bala de gas sin pérdida inadvertida de la terapia y debe disponerse de balas de gas de reserva para un recambio en el momento apropiado. La terapia con INOmax debe estar disponible para ventilación manual como succión, transporte del paciente y reanimación.

En caso de fallo del sistema o de corte del suministro eléctrico, deberá disponerse de un suministro eléctrico por batería de emergencia y de un sistema de reserva para administración del óxido nítrico. El suministro eléctrico del equipo de monitorización debe ser independiente de la función del dispositivo de administración.

El límite superior de exposición (exposición media) al óxido nítrico del personal determinado por la legislación laboral es de 25 ppm durante 8 horas ( $30 \text{ mg/m}^3$ ) en la mayoría de los países y el límite correspondiente para  $\text{NO}_2$  es de 2-3 ppm ( $4-6 \text{ mg/m}^3$ ).



## *Formación para la administración del producto*

Los elementos clave que deben ser cubiertos en la formación del personal hospitalario son los siguientes.

Forma correcta de establecer la configuración y conexiones

- Las conexiones con la bala de gas y el equipo de ventilación asistida del paciente

Funcionamiento

- Verificar la lista de comprobación antes del uso (una serie de pasos a realizar inmediatamente antes de comenzar el tratamiento en cada paciente para garantizar que el sistema funciona correctamente y que se ha purgado el NO<sub>2</sub>)
- Configuración del dispositivo para administrar la concentración correcta de óxido nítrico
- Configuración de los límites alto y bajo de la alarma en los monitores de NO, NO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>
- Uso del sistema de administración de reserva manual
- Procedimientos correctos de cambio de la bala de gas y purgado del sistema
- Alarmas de averías
- Calibración del monitor de NO, NO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>
- Procedimientos mensuales de comprobación del sistema

### *Vigilancia de la formación de metahemoglobina (MetHb)*

Los neonatos y los lactantes presentan unos niveles disminuidos de actividad de la reductasa de la MetHb comparados con los adultos. El nivel de metahemoglobina debe medirse en el período de una hora desde el inicio de la terapia con INOmax utilizando un analizador que distinga correctamente la hemoglobina fetal de la metahemoglobina. Si es > 2,5 %, la dosis de INOmax debe disminuirse y se estudiará la administración de medicamentos reductores como el azul de metileno. Aunque es poco frecuente que el nivel de metahemoglobina aumente considerablemente si el primer nivel es bajo, es prudente repetir las mediciones de metahemoglobina cada uno o dos días.

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.

### *Vigilancia de la formación de dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>)*

Inmediatamente antes de su inicio en cada paciente, se deben aplicar los procedimientos apropiados para purgar el sistema de NO<sub>2</sub>. La concentración de NO<sub>2</sub> debe mantenerse lo más baja posible y siempre < 0,5 ppm. Si el NO<sub>2</sub> es > 0,5 ppm, debe revisarse el sistema de administración por si su funcionamiento fuera defectuoso, debe calibrarse de nuevo el analizador de NO<sub>2</sub> y, si es posible, deben reducirse el INOmax y/o la FiO<sub>2</sub>. Si se produce un cambio inesperado de la concentración de INOmax, debe revisarse el sistema de administración por si su funcionamiento fuera defectuoso y calibrarse de nuevo el analizador.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Neonatos con dependencia conocida a la derivación sanguínea derecha-izquierda o derivación significativa izquierda-derecha.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Respuesta inadecuada

Si se estima que la respuesta clínica no es adecuada tras 4-6 horas de administración de INOmax, se estudiarán las siguientes posibilidades.

En caso de pacientes que vayan a remitirse a otro hospital, se garantizará el aporte del óxido nítrico durante el transporte para evitar el empeoramiento de su estado al interrumpir bruscamente el

tratamiento de INOmax. En caso de continuar el empeoramiento o en ausencia de mejoría, definida la situación según los criterios locales, se pensará en emplear un sistema de rescate como una oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), si es posible.

#### Poblaciones de pacientes especiales

En los ensayos clínicos no se ha demostrado la eficacia del uso de óxido nítrico inhalado en pacientes con hernia diafragmática congénita.

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.

El óxido nítrico inhalado también debe ser utilizado con precaución en pacientes con la función ventricular izquierda afectada y una presión capilar pulmonar (PCWP) basal elevada ya que puede existir mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (p. ej., edema pulmonar).

#### Interrupción del tratamiento

La administración de 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 ( $\text{PaO}_2$ ). El empeoramiento de la oxigenación y la elevación de la PAP pueden presentarse también en neonatos sin respuesta evidente al tratamiento con INOmax. La retirada gradual del óxido nítrico inhalado se realizará con precaución. En aquellos pacientes trasladados a otros centros para recibir tratamiento adicional, y que necesiten continuar con el tratamiento con INOmax, deben tomarse medidas para asegurar la continuidad del aporte de óxido nítrico durante el transporte. El médico deberá tener acceso a la cabecera del paciente a un sistema de administración de óxido nítrico de reserva.

#### Formación de metahemoglobina

Gran parte del óxido nítrico para inhalación se absorbe sistémicamente. Las sustancias finales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son sobre todo la metahemoglobina y el nitrato. Deben vigilarse las concentraciones de metahemoglobina en sangre (ver la sección 4.2).

#### Formación de $\text{NO}_2$

El  $\text{NO}_2$  (dióxido de nitrógeno) se forma rápidamente en presencia de mezclas gaseosas que contienen NO (óxido nítrico) y  $\text{O}_2$ . Por ello, el óxido nítrico puede provocar inflamación de las vías aéreas y dañarlas. La dosis de óxido nítrico debe reducirse si la concentración de dióxido de nitrógeno supera los 0,5 ppm.

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

Se recomienda realizar una monitorización periódica 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.

#### Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

Se han notificado casos de edema pulmonar potencialmente mortal con óxido nítrico cuando se utiliza en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Por tanto, se debe evaluar cuidadosamente la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva si aparecen signos de edema pulmonar tras la

administración de óxido nítrico a pacientes con hipertensión pulmonar. Si se confirma esta información, se suspenderá el tratamiento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han llevado a cabo estudios de interacción.

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. Las sustancias donantes de óxido nítrico, incluidos el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, pueden tener un efecto aditivo con INOmax respecto al riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. INOmax se ha administrado con tolazolina, dopamina, dobutamina, esteroides, surfactantes y ventilación de alta frecuencia.

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.

Existe un riesgo mayor de formación de metahemoglobina si se administran los fármacos que aumentan las concentraciones de metahemoglobina junto con el óxido nítrico (p. ej. nitratos alquilo y sulfonamidas). En consecuencia, las sustancias que provocan niveles más altos de metahemoglobina deberán utilizarse con precaución durante la terapia con óxido nítrico inhalado. La prilocaína, administrada por vía oral, parenteral o tópica, puede causar metahemoglobinemia. Deben tomarse precauciones cuando se administre INOmax junto con medicamentos que contengan prilocaína.

En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente formando derivados que son tóxicos para el epitelio bronquial y la membrana alveolocapilar. El dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) es la principal sustancia que se forma y puede provocar inflamación y daño en las vías aéreas. Existen también datos en animales que sugieren un aumento de la susceptibilidad a las infecciones de las vías aéreas en exposiciones a niveles bajos de NO<sub>2</sub>. Durante el tratamiento con óxido nítrico, la concentración de NO<sub>2</sub> debe ser < 0,5 ppm en el intervalo de dosis de < 20 ppm de óxido nítrico. Si, en cualquier momento, la concentración de NO<sub>2</sub> supera la 1 ppm, deberá reducirse inmediatamente la dosis de óxido nítrico. Ver la información de monitorización del NO<sub>2</sub> en la sección 4.2.

#### **4.6 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.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No relevantes.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La interrupción abrupta de la administración de óxido nítrico inhalado puede causar una reacción de rebote: una reducción de la oxigenación, un aumento de la presión central y una posterior reducción de la presión arterial sistémica. La reacción de rebote es la reacción adversa más común durante el uso clínico de INOmax. El rebote puede producirse tanto al principio como al final del tratamiento.

En un estudio clínico (NINOS), los grupos de tratamiento resultaron similares respecto a la incidencia y gravedad de hemorragia intracraneal, hemorragia de Grado IV, leucomalacia periventricular, infarto cerebral, ataques que requieren terapia anticonvulsionante, hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que figuran en la tabla siguiente que se han observado con el uso de INOmax proceden del ensayo CINRGI en 212 recién nacidos o de experiencias de poscomercialización en recién nacidos (de menos de un mes de edad). Las categorías de frecuencia que aparecen se presentan de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  -  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1.000$ ), muy rara ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuente</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco frecuente</b>	<b>Rara</b>	<b>Muy rara</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Trombocitopenia <sup>a</sup>	-	Metahemoglobinemia <sup>a</sup>	-	-	-
<b>Trastornos cardíacos</b>	-	-	-	-	-	Bradicardia <sup>b</sup> (después de una interrupción abrupta de la terapia)
<b>Trastornos vasculares</b>	-	Hipotensión <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	-	Atelectasia <sup>a</sup>	-	-	-	Hipoxia <sup>b,d</sup> Disnea <sup>c</sup> Molestia en el pecho <sup>c</sup> Garganta seca <sup>c</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	-	-	-	-	-	Cefalea <sup>c</sup> Mareos <sup>c</sup>

a: Observados en el ensayo clínico

b: Observados en la poscomercialización.

c: Observados en la poscomercialización, experimentados por el personal sanitario tras una exposición accidental.

d: Datos de la vigilancia de seguridad poscomercialización (Post Marketing Safety Surveillance, PMSS), efectos asociados con una retirada brusca del medicamento, y/o con errores con el sistema de administración. Se han descrito reacciones rápidas de rebote como vasoconstricción pulmonar intensa y hipoxia tras una retirada repentina del tratamiento de óxido nítrico inhalado que han precipitado un colapso cardiovascular.

#### Descripción de determinadas reacciones adversas

El tratamiento con óxido nítrico inhalado puede producir un aumento de la metahemoglobina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de **sistema nacional de notificación** incluido en el Anexo V.

## 4.9 Sobredosis

La sobredosis con INOmax se manifiesta mediante elevaciones de metahemoglobina y NO<sub>2</sub>. El NO<sub>2</sub> elevado puede causar una lesión pulmonar aguda. Las elevaciones de metahemoglobinemia 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 no desaparezca 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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros productos del aparato respiratorio: código ATC R07 AX01

El óxido nítrico es una sustancia producida por muchas células del cuerpo. Relaja el músculo liso vascular al unirse a la mitad hem de la ciclasa guanilato citosólica, activando la ciclasa guanilato y aumentando los niveles intracelulares de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica, que causa después la vasodilatación. Al inhalarse, el óxido nítrico produce vasodilatación pulmonar selectiva.

INOmax parece incrementar la presión parcial del oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>) al dilatar los vasos pulmonares en las áreas mejor ventiladas del pulmón, redistribuyendo el flujo sanguíneo pulmonar lejos de las regiones pulmonares con índices bajos de ventilación/perfusión (V/Q) y hacia regiones con índices normales.

La hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (PPHN) se presenta como un defecto primario de desarrollo o como una condición secundaria a otras enfermedades, como el síndrome de aspiración meconial (MAS), neumonía, sepsis, enfermedad de la membrana hialina, hernia diafragmática congénita (CDH) e hipoplasia pulmonar. En estos estados, la resistencia vascular pulmonar (PVR) es alta, lo que provoca hipoxemia secundaria a la derivación sanguínea derecha-izquierda a través del conducto arterioso abierto y del foramen oval. En neonatos con PPHN, INOmax mejora la oxigenación (como indican los aumentos significativos de PaO<sub>2</sub>).

La eficacia de INOmax se ha investigado en neonatos a término o en las últimas semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica de distinta etiología.

En el ensayo NINOS, 235 neonatos con insuficiencia respiratoria hipóxica fueron distribuidos aleatoriamente para recibir O<sub>2</sub> al 100% con (n= 114) y sin (n= 121) óxido nítrico, con una concentración inicial de 20 ppm en la mayoría de los casos y reduciendo la dosis en cuanto fuera posible, con una duración media de exposición de 40 horas. El objetivo de este ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo era determinar si la administración de óxido nítrico inhalado reducía la ocurrencia de muerte o el inicio de la oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO). En los neonatos que no respondieron plenamente a 20 ppm se evaluó la respuesta a 80 ppm de óxido nítrico o gas de control. La incidencia combinada de muerte y/o inicio de la ECMO (objetivo primario definido prospectivamente) demostró una ventaja significativa en el grupo tratado con óxido nítrico (46% frente al 64%, p= 0,006). Además, los datos sugieren que utilizar una dosis mayor de óxido nítrico no supone ningún beneficio añadido. Los acontecimientos adversos observados se presentaron con una tasa de incidencia similar en ambos grupos. Las exploraciones de seguimiento mental, motor, auditivo y neurológico realizadas a los 18-24 meses de edad dieron resultados similares en ambos grupos.

En el ensayo CINRGI, 186 neonatos a término y pretérmino con insuficiencia respiratoria hipóxica aguda y sin hipoplasia pulmonar fueron distribuidos aleatoriamente para recibir INOmax (n= 97) o

nitrógeno gaseoso (placebo; n= 89) con una dosis inicial de 20 ppm y reducción posterior a 5 ppm en 4-24 horas, con una duración media de exposición de 44 horas. El objetivo primario definido prospectivamente fue la utilización de una ECMO, que fue significativamente menor en el grupo tratado con INOmax comparado con el grupo control (31% comparado con 57%,  $p<0,001$ ). Además, en el grupo tratado con INOmax mejoró significativamente la oxigenación evaluada por la  $PaO_2$ , OI, y el gradiente alveolo-arterial ( $p<0,001$  en todos los casos). De los 97 pacientes tratados con INOmax, 2 (2%) fueron retirados del estudio por presentar unos niveles de metahemoglobina  $>4\%$ . La frecuencia y número de reacciones adversas fue similar en los dos grupos estudiados.

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 el aumento de la presión arterial pulmonar, lo que puede aumentar la fracción de eyección del ventrículo derecho. Estos efectos mejoran, a su vez, la circulación sanguínea y la oxigenación de la circulación pulmonar.

En el ensayo INOT27 se distribuyeron al azar 795 recién nacidos pretérmino ( $EG < 29$  semanas) con insuficiencia respiratoria hipóxica para su tratamiento con INOmax (n=395) a una dosis de 5 ppm o con nitrógeno (placebo n=400), iniciándose la administración en las primeras 24 horas de vida y continuando el tratamiento durante al menos 7 días y hasta alcanzar los 21 días. El criterio principal de valoración, combinación de los criterios de valoración de eficacia de muerte o BPD a las 36 semanas de gestación, no fue significativamente diferente entre los grupos, incluso cuando se ajustó la edad de gestación como covariable ( $p = 0,40$ ) o con el peso al nacimiento como covariable ( $p = 0,41$ ). La ocurrencia general de hemorragia intraventricular fue de 114 (28,9%) recién nacidos tratados con óxido nítrico para inhalación frente a 91 (22,9%) recién nacidos del grupo control. El número total de muertes en la semana 36 fue ligeramente superior en el grupo de iNO; 53/395 (13,4%) frente al grupo control 42/397 (10,6%). En el ensayo INOT25 donde se estudiaron los efectos del óxido nítrico para inhalación en recién nacidos pretérmino hipóxicos no se observaron mejorías en los recién nacidos sin BPD. Sin embargo, en este estudio no se observó diferencia alguna en la incidencia de HIV o de muerte. En el estudio BALLR1, donde también se evaluaron los efectos del óxido nítrico para inhalación en recién nacidos pretérmino pero iniciando la administración del óxido nítrico para inhalación a los 7 días y a una dosis de 20 ppm, se observó un aumento significativo en los recién nacidos vivos sin BPD en la semana de gestación 36, 121 (45%) frente a 95 (35,4%)  $p<0,028$ . No se observaron signos de aumento de los efectos adversos en este estudio.

El óxido nítrico reacciona químicamente con el oxígeno para formar dióxido de nitrógeno.

El óxido nítrico tiene un electrón no emparejado, por lo que la molécula es reactiva. En el tejido biológico, el óxido nítrico puede formar peroxinitrito con superóxido ( $O_2^-$ ), una sustancia inestable que puede dañar el tejido mediante más reacciones redox. Además, el óxido nítrico tiene afinidad con las metalproteínas y también puede reaccionar con grupos -SH en compuestos nitrosilo de formación de proteínas. Se desconoce la importancia clínica de la reactividad química del óxido nítrico en el tejido. Los estudios demuestran que sus efectos farmacodinámicos aparecen en el pulmón a concentraciones tan bajas como de 1 ppm dentro de la vía aérea.

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con INOmax en los diferentes grupos de la población pediátrica en la hipertensión pulmonar persistente y otras cardiopatías pulmonares. Para información sobre el uso pediátrico, ver la sección 4.2.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética del óxido nítrico se ha estudiado en adultos. El óxido nítrico se absorbe sistémicamente tras la inhalación. La mayor parte atraviesa el lecho capilar pulmonar donde se combina con la hemoglobina, que está 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 de oxígeno 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 para producir metahemoglobina y nitrato. Así, los productos finales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son predominantemente la metahemoglobina y el nitrato.

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. Las concentraciones de metahemoglobina aumentan durante las primeras 8 horas de exposición al óxido nítrico. Los niveles medios de metahemoglobina permanecieron por debajo de 1 % en el grupo de placebo y en los grupos de INOmax 5 ppm y 20 ppm, pero alcanzaron aproximadamente un 5% en el grupo INOmax 80 ppm. Solo se alcanzaron niveles de metahemoglobina > 7 % en los pacientes que recibieron 80 ppm, que comprendían el 35 % del grupo. El tiempo medio 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.

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.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se observaron efectos en estudios no clínicos solo con exposiciones consideradas suficientemente superiores al nivel máximo de exposición humana, con lo que indican baja relevancia para el uso clínico.

La toxicidad aguda se relaciona con la anoxia resultante de elevados niveles de metahemoglobina.

El óxido nítrico es genotóxico en algunos sistemas de prueba. No se observaron efectos carcinogénicos en ratas expuestas a inhalaciones hasta la dosis recomendada (20 ppm) durante 20h/día y hasta dos años. No se han investigado exposiciones superiores.

No se han realizado estudios sobre la toxicidad para la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Nitrógeno

### **6.2 Incompatibilidades**

En presencia de oxígeno el NO forma rápidamente NO<sub>2</sub> (ver sección 4.5).

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Deben seguirse todas las normas relativas a la manipulación de recipientes a presión.

Guardar las balas de gas en salas interiores bien ventiladas o cobertizos exteriores ventilados y protegidos de la lluvia y la luz solar directa.

Proteger las balas de gas de golpes, caídas, oxidación y materiales inflamables, fuentes de calor o ignición y humedad.

#### Conservación en el departamento de farmacia

Las balas de gas deben conservarse en un lugar aireado, limpio y cerrado bajo llave, exclusivamente para la conservación de gas medicinal. Dentro de dicho lugar debe haber una instalación separada especial para la conservación de bala de óxido nítrico.

#### Conservación en el departamento médico

La bala de gas debe ponerse en un lugar equipado con material apropiado a fin de que se mantenga vertical.

#### Transporte de balas de gas

Las balas de gas deben transportarse con el material apropiado a fin de protegerlas del riesgo de golpes o caídas.

Durante el traslado de pacientes tratados con INOmax entre hospitales distintos o dentro del mismo hospital, las balas de gas deben apartarse y sujetarse bien para mantenerlas vertical y evitar el riesgo de caída o la modificación inoportuna de administración de fármaco. Debe prestarse especial atención a la fijación del regulador de presión para evitar el riesgo de averías accidentales.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tamaños de envase:

Bala de gas de aluminio de 2 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula estándar.

Bala de gas de aluminio de 2 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula equipado con dispositivo INOmeter.

Bala de gas de aluminio de 10 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula estándar.

Bala de gas de aluminio de 10 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula equipado con dispositivo INOmeter.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Instrucciones de uso/manipulación de INOmax

Al conectar una bala de INOmax al sistema de suministro compruebe siempre que la concentración de la bala de gas se ajusta a la configurada en el sistema.

Para evitar todo tipo de incidentes, deben respetarse absolutamente las siguientes instrucciones.

- antes de usar, debe comprobarse la buena condición del material
- las balas de gas deben apartarse y sujetarse bien para evitar una caída inoportuna
- la válvula debe abrirse totalmente cuando se use, pero no debe abrirse de forma brusca.
- nunca se debe usar ni reparar una válvula defectuosa. Devolver al distribuidor/fabricante.
- si la válvula de la bala de gas no está protegida por un tapón o una cubierta, no utilice la bala de gas
- debe utilizarse una conexión específica, con una rosca de 30 mm diseñada para el uso médico, conforme a la norma ISO 5145 y un regulador de presión que admita una presión equivalente al menos a 1,5 de la presión de funcionamiento máxima (155 bares) de la bala de gas



- el regulador de presión debe purgarse con la mezcla de nitrógeno/óxido nítrico antes de cada nuevo uso para imposibilitar la inhalación de dióxido de nitrógeno
- el regulador de presión no debe apretarse con alicates, ya que podría aplastarse la junta

Todo el equipo, incluidos los conectores, tubos y circuitos, utilizados para el suministro del óxido nítrico debe estar fabricado con materiales compatibles con el gas. Desde el punto de vista de la corrosión, el sistema de suministro puede dividirse en dos zonas: 1) desde la válvula de la bala de gas al humidificador (gas seco) y 2) del humidificador a la salida (gas húmedo que puede contener NO<sub>2</sub>). Los ensayos muestran que las mezclas de óxido nítrico secas pueden utilizarse con la mayoría de los materiales. Sin embargo, la presencia de dióxido de nitrógeno y de humedad crean un ambiente agresivo. Entre los materiales metálicos, solamente cabe recomendar el acero inoxidable. Entre los polímeros analizados para utilizar en los sistemas de administración de óxido nítrico se incluyen el polietileno (PE) y el polipropileno (PP). No debe utilizarse caucho butilo, poliamidas ni poliuretano. El politrifuorocloroetileno, el copolímero de hexafluoropropeno-vinilideno y el politetrafluoretileno han sido utilizados ampliamente con óxido nítrico puro y otros gases corrosivos. Se consideran tan inertes que no requieren la realización de ensayos.

Está prohibida la instalación de un sistema de tubos de óxido nítrico con estación de suministro de balas de gas, red fija y unidades terminales.

Por lo general, no es necesario realizar el barrido del exceso de gas, sin embargo debe tenerse en cuenta la calidad del aire del lugar de trabajo, las concentraciones de pequeñas cantidades de NO o NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> no deben superar los límites nacionales de exposición profesional establecidos. La exposición accidental a INOmax del personal del hospital ha sido asociada a las reacciones adversas (ver sección 4.8).

Las balas equipadas con un volante de válvula estándar no pueden utilizarse con el sistema de suministro INOmax DSIR.

#### Instrucciones para la eliminación de la bala de gas

No tire la bala de gas cuando ésta quede vacía. El proveedor recogerá las balas de gas vacías.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suecia

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/194/003, EU/1/01/194/004

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

Fecha de la primera autorización: 1/8/2001  
Renovación de la autorización: 1/6/2006

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Linde France  
Zone Industrielle de Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
78440 Porcheville  
Francia

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de lanzar la nueva indicación del producto en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización deberá acordar el contenido y el formato del material informativo con la autoridad nacional competente.

El titular de la autorización de comercialización deberá cerciorarse, antes del lanzamiento de la nueva indicación, de que todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar o prescribir INOmax como

parte del tratamiento de hipertensión pulmonar peri o postoperatoria en cirugía cardíaca en adultos y niños dispongan de un paquete informativo que contenga lo siguiente:

- Resumen de las características del producto y prospecto informativo para el paciente de INOmax
- Material informativo para los profesionales sanitarios

El material informativo debe incluir información sobre los siguientes elementos clave:

- El riesgo de efecto rebote y las precauciones a tomar cuando se suspende el tratamiento
- El riesgo de interrupción brusca del tratamiento con INOmax en caso de fallo crítico del sistema de suministro y cómo evitarlo
- La monitorización del nivel de metahemoglobina
- La monitorización de la formación de NO<sub>2</sub>
- El riesgo potencial de trastornos de sangrado y hemostasia
- Los riesgos potenciales cuando se utiliza junto con otros vasodilatadores que actúan sobre GMPc o AMPc

**ANEXO III**

**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Bala de gas de 2 litros**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INOmax 400 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal.  
Óxido nítrico.

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

400 ppm mol/mol de óxido nítrico (NO).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene nitrógeno.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Gas comprimido medicinal**

Bala de gas de 2 litros llenada a 155 bares absolutos, que aporta 307 litros de gas a una presión de 1 bar a 15 °C.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía endotraqueopulmonar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Asegúrese de que los padres/tutor han leído y entendido las indicaciones y precauciones que se incluyen en el prospecto antes de la administración al neonato/niño.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Deben seguirse todas las normas relativas a la manipulación de recipientes a presión.

Conservar las balas de gas en posición vertical en salas bien ventiladas.

Proteger las balas de gas de golpes, caídas, oxidación y materiales inflamables, fuentes de calor o ignición y humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Cuando la bala de gas esté vacía, no la tire. Todas las balas de gas vacías se devolverán al proveedor para su reprocesado.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/194/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No aplicable.



<b>18.</b>	<b>IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES POR HUMANOS</b>
------------	---

No aplicable.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Bala de gas de 10 litros**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INOmax 400 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal.  
Óxido nítrico.

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

400 ppm mol/mol de óxido nítrico (NO).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene nitrógeno.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Gas comprimido medicinal**

Bala de gas de 10 litros llenada a 155 bares absolutos, que aporta 1535 litros de gas a una presión de 1 bar a 15 °C.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía endotraqueopulmonar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Asegúrese de que los padres/tutor han leído y entendido las indicaciones y precauciones que se incluyen en el prospecto antes de la administración al neonato/niño.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Deben seguirse todas las normas relativas a la manipulación de recipientes a presión.

Conservar las balas de gas en posición vertical en salas bien ventiladas.

Proteger las balas de gas de golpes, caídas, oxidación y materiales inflamables, fuentes de calor o ignición y humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Cuando la bala de gas esté vacía, no la tire. Todas las balas de gas vacías se devolverán al proveedor para su reprocesado.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/194/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No aplicable.

<b>18.</b>	<b>IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES POR HUMANOS</b>
No aplicable.	

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Bala de gas de 2 litros**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INOmax 800 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal.  
Óxido nítrico.

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

800 ppm mol/mol de óxido nítrico (NO).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene nitrógeno.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Gas comprimido medicinal**

Bala de gas de 2 litros llenada a 155 bares absolutos, que aporta 307 litros de gas a una presión de 1 bar a 15 °C.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía endotraqueopulmonar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Asegúrese de que los padres/tutor han leído y entendido las indicaciones y precauciones que se incluyen en el prospecto antes de la administración al neonato/niño.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Deben seguirse todas las normas relativas a la manipulación de recipientes a presión.

Conservar las balas de gas en posición vertical en salas bien ventiladas.

Proteger las balas de gas de golpes, caídas, oxidación y materiales inflamables, fuentes de calor o ignición y humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Cuando la bala de gas esté vacía, no la tire. Todas las balas de gas vacías se devolverán al proveedor para su reprocesado.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/194/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No aplicable.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES POR HUMANOS</b>
---

No aplicable.

<b>INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO</b>
--

<b>Bala de gas de 10 litros</b>
---------------------------------

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

INOmax 800 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal.  
Óxido nítrico.

<b>2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)</b>
----------------------------------

800 ppm mol/mol de óxido nítrico (NO).

<b>3. LISTA DE EXCIPIENTES</b>
--------------------------------

También contiene nitrógeno.

<b>4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE</b>
---

Gas comprimido medicinal

Bala de gas de 10 litros llenada a 155 bares absolutos, que aporta 1535 litros de gas a una presión de 1 bar a 15 °C.

<b>5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN</b>
--

Vía endotraqueopulmonar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

<b>6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS</b>
---

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

<b>7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO</b>
--

Asegúrese de que los padres/tutor han leído y entendido las indicaciones y precauciones que se incluyen en el prospecto antes de la administración al neonato/niño.

<b>8. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Deben seguirse todas las normas relativas a la manipulación de recipientes a presión.

Conservar las balas de gas en posición vertical en salas bien ventiladas.

Proteger las balas de gas de golpes, caídas, oxidación y materiales inflamables, fuentes de calor o ignición y humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Cuando la bala de gas esté vacía, no la tire. Todas las balas de gas vacías se devolverán al proveedor para su reprocesado.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/194/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No aplicable.



<b>18.</b>	<b>IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES POR HUMANOS</b>
------------	---

No aplicable.

## **B. PROSPECTO**

## **PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**

### **INOmax 400 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal** óxido nítrico

**Lea todo el prospecto detenidamente, antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver Sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es INOmax y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar INOmax
3. Cómo usar INOmax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de INOmax
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es INOmax y para qué se utiliza**

INOmax contiene óxido nítrico, un gas que se usa para el tratamiento de:

- recién nacidos con insuficiencia pulmonar asociada a presión arterial elevada en los pulmones, afección conocida como insuficiencia respiratoria hipóxica. Cuando se inhala, esta mezcla gaseosa puede mejorar el flujo sanguíneo a través de los pulmones, lo que puede contribuir a aumentar la cantidad de oxígeno que llega a la sangre del niño.
- recién nacidos, bebés, niños y jóvenes de 0-17 años y adultos con hipertensión pulmonar relacionada con cirugía cardíaca. Esta mezcla gaseosa puede mejorar la función cardíaca y aumentar el flujo sanguíneo en los pulmones, lo que puede ayudar a aumentar la cantidad de oxígeno que llega a la sangre.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar INOmax**

##### **No use INOmax:**

- Si usted (como paciente) o su niño (como paciente) son alérgicos (hipersensibles) al óxido nítrico o a alguno de los componentes de INOmax (vea en la sección 6 “Información adicional” la lista completa de los ingredientes).
- Si le han comunicado que usted (como paciente) o su niño (como paciente) tienen una circulación anormal en el corazón.

##### **Tenga especial cuidado con INOmax**

El óxido nítrico inhalado no siempre resulta eficaz, por lo que a veces deberán considerarse otros tratamientos para usted o para su niño.

El óxido nítrico inhalado puede afectar a la capacidad de transportar oxígeno de la sangre. Esto se vigilará mediante análisis de sangre y, en caso necesario, reduciendo la dosis de óxido nítrico inhalado.

El óxido nítrico puede reaccionar con el oxígeno y formar dióxido de nitrógeno que puede causar una irritación de las vías respiratorias. Su médico o el de su hijo realizará una monitorización del dióxido de nitrógeno y, si detecta valores elevados, deberá reducir el tratamiento con INOmax convenientemente.

El óxido nítrico inhalado puede tener un leve efecto sobre sus plaquetas (componentes que ayudan a coagular la sangre) o las de su niño, por lo que debe vigilarse cualquier signo de sangrado o de hematoma. Si observa cualquier signo o síntoma que pudiera estar asociado con un sangrado deberá informar directamente al médico.

No se ha documentado ningún efecto del óxido nítrico inhalado en recién nacidos con una malformación en la cual el diafragma no está completo, denominada *hernia diafragmática congénita*.

En los recién nacidos con malformaciones cardíacas especiales, lo que los médicos llaman *cardiopatía congénita*, el óxido nítrico inhalado puede empeorar la circulación.

Se han notificado casos de retención de líquidos en los pulmones con óxido nítrico en pacientes que padecen una enfermedad causada por una vena bloqueada o estrecha en los pulmones. Si usted (como paciente) o su hijo (como paciente) presenta falta de aliento o dificultad para respirar, póngase en contacto con su médico inmediatamente

### **Niños**

No debe administrarse INOmax a bebés prematuros con < 34 semanas de gestación.

### **Uso de INOmax con otros medicamentos:**

El médico decidirá cuándo tratarle a usted o a su niño con INOmax y otros fármacos, y supervisará cuidadosamente el tratamiento.

Comuníquese a su médico si usted (como paciente) o su hijo (como paciente) están tomando o han tomado o utilizado recientemente cualquier otra medicación, incluidas medicinas obtenidas sin receta médica.

Algunos medicamentos pueden afectar a la capacidad de la sangre de transportar oxígeno como, por ejemplo, la prilocaína (un anestésico local utilizado para aliviar el dolor en procedimientos dolorosos menores, como suturas o procedimientos quirúrgicos o diagnósticos menores) o el trinitrato de glicerilo (utilizado para tratar la angina). Su médico comprobará que la sangre contenga suficiente oxígeno cuando esté tomando estas medicinas.

### **Embarazo y lactancia**

No se recomienda el uso de INOmax durante el embarazo y la lactancia. Antes de iniciar el tratamiento con INOmax informe a su médico si está embarazada, si piensa que puede estar embarazada o si está en período de lactancia.

Consulte a su médico o a su farmacéutico antes de tomar un medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

No relevante

### **INOmax contiene nitrógeno**

## **3. Cómo usar INOmax**

Su médico determinará la dosis correcta de INOmax y administrará INOmax a sus pulmones o a los de su niño mediante un sistema diseñado para la administración de este gas. Este sistema de administración garantizará que se administra la cantidad correcta de óxido nítrico diluyendo INOmax con una mezcla de oxígeno y aire inmediatamente antes de su administración.

Para su seguridad o la de su niño, los sistemas previstos para la administración de INOmax están equipados con dispositivos de medición constante de la cantidad de óxido nítrico, oxígeno y dióxido de nitrógeno (una sustancia química que se obtiene al mezclar óxido nítrico y oxígeno) que se va a administrar a los pulmones.

Su médico determinará cuánto tiempo debe durar el tratamiento con INOmax.

INOmax se administra en dosis de 10 - 20 ppm (partes por millón) (dosis máxima: 20 ppm en niños y 40 ppm en adultos) del gas que usted o su niño inhalan. Se buscará la dosis eficaz mínima. Normalmente se necesita un tratamiento de aproximadamente 4 días en los recién nacidos con fallo pulmonar asociado con hipertensión pulmonar. En los niños y adultos con hipertensión pulmonar asociada a cirugía cardíaca, INOmax se administra normalmente durante 24-48 horas. Sin embargo, el tratamiento con INOmax puede prolongarse.

### **Si usted o su niño reciben más INOmax del que deben**

Una cantidad excesiva de óxido nítrico inhalado puede afectar a la capacidad de transportar oxígeno de la sangre. Este valor será valorado mediante análisis de sangre y, en caso necesario, se reducirá la dosis de INOmax y de medicamentos tales como vitamina C, azul de metileno o, en caso necesario, se considerará realizar una transfusión de sangre para mejorar la capacidad de transporte de oxígeno.

### **Si interrumpe el tratamiento con INOmax**

El tratamiento con INOmax no debe interrumpirse de forma repentina. Se ha visto que puede aparecer hipotensión arterial o un aumento rebote de la presión en los pulmones cuando se interrumpe repentinamente el tratamiento con INOmax sin haber reducido la dosis previamente.

Al final del tratamiento, el médico reducirá lentamente la cantidad de INOmax administrada a usted o a su niño, de modo que la circulación en los pulmones pueda ajustarse al oxígeno/aire sin necesidad de INOmax. Este proceso puede durar un día o dos antes de que usted o su niño hayan finalizado totalmente la administración de INOmax.

Si tiene alguna otra duda sobre la utilización de este medicamento, pregunte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran. El médico le examinará a usted o a su niño detenidamente para determinar todos los efectos adversos.

Los efectos adversos muy frecuentes (*que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes*) asociados con el tratamiento con INOmax incluyen:

- Bajo recuento de plaquetas.

Los efectos adversos frecuentes (*que afectan a más de 1 de cada 100 pacientes*) asociados con el tratamiento con INOmax incluyen:

- Hipotensión, colapso pulmonar o falta de aire en los pulmones.

Los efectos adversos que pueden observarse, que son poco frecuentes (*que afectan entre 1 paciente de cada 100 y 1 paciente de cada 1000*) son:

- Aumento de metahemoglobina, y por tanto menor capacidad de transporte de oxígeno.

Los efectos adversos observados pero de frecuencia desconocida (*no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles*) son:

- Bradicardia (frecuencia cardíaca baja) o nivel excesivamente bajo de oxígeno en sangre (desaturación de oxígeno/hipoxemia) debido a una interrupción repentina del tratamiento.
- Cefalea, mareos, garganta seca o dificultades respiratorias tras la exposición accidental al ambiente de óxido nítrico (es decir, las fugas de los equipos o de las balas de gas).

Deberá informar directamente al personal si sufre cefalea mientras está cerca de su niño cuando recibe INOmax.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, incluso después de que usted o su niño abandone el hospital, informe a su médico.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de INOmax**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta a continuación de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes en cuestión.

El tratamiento con INOmax solo debe ser administrado y manejado por personal del hospital.

- Las balas de INOmax deben almacenarse de forma segura para evitar caídas y, como consecuencia, posibles daños.
- INOmax debe ser manejado y administrado únicamente por personal especialmente formado en el uso y manejo de INOmax.

Deben respetarse las normativas relativas al manejo de balas de gas a presión.

El almacenamiento es supervisado por los especialistas del hospital. Conservar las balas de gas en salas bien ventiladas o cobertizos ventilados y protegidos de la lluvia y la luz solar directa.

**Proteger las balas de gas de golpes, caídas, oxidación y materiales inflamables, humedad y fuentes de calor o ignición.**

### *Conservación en el departamento de farmacia*

Las balas de gas deben conservarse en un lugar aireado, limpio y bajo llave, exclusivamente para la conservación de gases medicinales. Dentro de dicho lugar, debe haber una instalación separada especial para la conservación de balas de gas de óxido nítrico.

### *Conservación en el departamento médico*

La bala de gas debe ponerse en un lugar equipado con material apropiado a fin de que se mantenga vertical.

No tire la bala de gas cuando esté vacía. El proveedor recogerá las balas de gas vacías.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de INOmax**

El principio activo de INOmax es óxido nítrico 400 ppm mol/mol. Una bala de gas de 2 litros llena a 155 bar absoluto contiene 307 litros de gas a presión de 1 bar a 15 °C.

Una bala de gas de 10 litros llena a 155 bar absoluto contiene 1535 litros de gas a presión de 1 bar a 15 °C.

El otro ingrediente es el nitrógeno.

### **Presentación y contenido del envase de INOmax**

Gas comprimido medicinal

Bala de gas de aluminio de 2 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula estándar.

Bala de gas de aluminio de 2 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula equipado con dispositivo INOmeter.

Bala de gas de aluminio de 10 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula estándar.

Bala de gas de aluminio de 10 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula equipado con dispositivo INOmeter.

INOmax se presenta en forma de balas de gas de aluminio de 2 litros y de 10 litros.

### **Titular de la autorización y responsable de la fabricación**

#### *Titular de la autorización*

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suecia

#### *Responsable de la fabricación*

Linde France  
Z.I. Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
78440 Porcheville  
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Linde Gas Belgium N.V.  
Borsbeeksebrug 34  
B - 2600 Antwerpen  
Tél/Tel.: +32 70 233 826  
[info.healthcare.be@linde.com](mailto:info.healthcare.be@linde.com)

**България**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Швеция  
Tel: +46 8 7311000  
[healthcare.se@linde.com](mailto:healthcare.se@linde.com)

**Česká republika**

Linde Gas a.s.  
U Technoplynu 1324  
CZ - 198 00 Praha 9  
Tel: +420 800 121 121  
[info.cz@linde.com](mailto:info.cz@linde.com)

**Danmark**

Linde Gas A/S  
Lautruphøj 2-6  
DK - 2750 Ballerup  
Tlf.: + 45 70 104 103  
[healthcare.dk@linde.com](mailto:healthcare.dk@linde.com)

**Deutschland**

Linde GmbH  
Seitnerstraße 70  
D - 82049 Pullach  
Tel: +49 89 31001 0  
[medgas@linde.com](mailto:medgas@linde.com)

**Eesti**

AS Linde Gas  
Valukoja 8  
EE - 11415 Tallinn  
Tel: +372 650 4500  
[linde.ee@linde.com](mailto:linde.ee@linde.com)

**Ελλάδα**

ΛΙΝΤΕ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝ ΕΠΕ  
Θέση Τρύπιο Λιθάρι  
EL – 19600 Μάνδρα Αττικής  
Τηλ: +30 211-1045500-510  
[healthcare.gr@linde.com](mailto:healthcare.gr@linde.com)

**España**

Linde Gas España, S.A.U.  
Camino de Liria, s/n  
E - 46530 Puzol (Valencia)  
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462  
[lindehealthcare.spain@linde.com](mailto:lindehealthcare.spain@linde.com)

**Lietuva**

Linde Gas UAB  
Didlaukio g. 69  
LT - 08300 Vilnius  
Tel.: +370 2787787  
[administracija.lt@linde.com](mailto:administracija.lt@linde.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Linde Gas Belgium N.V.  
Borsbeeksebrug 34  
B - 2600 Antwerpen  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel.: +32 70 233 826  
[info.healthcare.be@linde.com](mailto:info.healthcare.be@linde.com)

**Magyarország**

Linde Gáz Magyarország Zrt.  
Illatos út 11/A.  
H - 1097 Budapest  
Tel.: +36 30 349 2237  
[tunde.bencze@linde.com](mailto:tunde.bencze@linde.com)

**Malta**

Linde Medica S.r.L  
Via Guido Rossa 3  
I - 20004 Arluno (MI)  
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

**Nederland**

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.  
De Keten 7  
NL - 5651 GJ Eindhoven  
Tel: +31 40 282 58 25  
[info.healthcare.nl@linde.com](mailto:info.healthcare.nl@linde.com)

**Norge**

Linde Gas AS  
Postboks 13 Nydalen  
N - 0409 Oslo  
Tlf. +47 81559095  
[healthcare.no@linde.com](mailto:healthcare.no@linde.com)

**Österreich**

Linde Gas GmbH  
Modecenterstr.17/ Objekt 2/1.OG  
A - 1110 Wien  
Tel: +43(0)50.4273-2200  
[healthcare.at@linde.com](mailto:healthcare.at@linde.com)

**Polska**

Linde Gaz Polska Sp. z o.o.  
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17  
PL - 31-864 Krakow  
Tel.: +48 (65) 511 89 30  
[dzialania.niepozadane.pl@linde.com](mailto:dzialania.niepozadane.pl@linde.com)



**France**

Linde France - Activité médicale - Linde Healthcare  
Z.I. Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
F - 78440 Porcheville  
Tél: +33 810 421 000  
[infotherapies@linde.com](mailto:infotherapies@linde.com)

**Hrvatska**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Tel: +46 8 7311000  
[healthcare.se@linde.com](mailto:healthcare.se@linde.com)

**Ireland**

BOC Ltd.  
Forge, 43 Church Street West  
Woking, Surrey, GU21 6HT - UK  
Tel: 0800 917 4024  
[ukcsc@inotherapy.co.uk](mailto:ukcsc@inotherapy.co.uk)

**Ísland**

Linde Gas ehf  
Breiðhöfða 11  
IS - 110 Reykjavík  
Sími: + 354 577 3030  
[healthcare.is@linde.com](mailto:healthcare.is@linde.com)

**Italia**

LINDE MEDICALE S.r.L  
Via Guido Rossa 3  
I - 20004 Arluno (MI)  
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

**Κύπρος**

Linde Hadjikyriakos Gas Ltd  
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος  
CY - Λευκωσία, Κύπρος.  
Τηλ. +357-22482330  
[info.cy@linde.com](mailto:info.cy@linde.com)

**Latvija**

Linde Gas SIA  
Skanstes iela 25 LV – 1013 Rīga Tel: +371  
67023900  
[ksc.lv@linde.com](mailto:ksc.lv@linde.com)

**Portugal**

Linde Portugal, Lda.  
Av. Infante D. Henrique Lotes 21-24  
P - 1800-217 Lisboa  
Tel: + 351 218 310 420  
[linde.portugal@linde.com](mailto:linde.portugal@linde.com)

**România**

Linde Gaz România SRL  
Str. Avram Imbroane nr. 9  
Timisoara 300136 - RO  
Tel: +40 256 300 700  
[healthcare.ro@linde.com](mailto:healthcare.ro@linde.com)

**Slovenija**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Tel: +46 8 7311000  
[healthcare.se@linde.com](mailto:healthcare.se@linde.com)

**Slovenská republika**

Linde Gas s.r.o.  
Tuhovská 3  
SK - 831 06 Bratislava  
Tel: +421 800 154 633  
[sluzby.sk@linde.com](mailto:sluzby.sk@linde.com)

**Suomi/Finland**

Oy Linde Gas Ab  
Itsehallintokuja 6  
FI - 02600 Espoo  
Puh/Tel: + 358 10 2421  
[hctilau.fi@linde.com](mailto:hctilau.fi@linde.com)

**Sverige**

Linde Gas AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Tel: + 46 8 7311800  
[healthcare.se@linde.com](mailto:healthcare.se@linde.com)

**Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## **PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**

### **INOmax 800 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal óxido nítrico**

**Lea todo el prospecto detenidamente, antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es INOmax y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar INOmax
3. Cómo usar INOmax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de INOmax
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es INOmax y para qué se utiliza**

INOmax contiene óxido nítrico, un gas que se usa para el tratamiento de:

- recién nacidos con insuficiencia pulmonar asociada a presión arterial elevada en los pulmones, afección conocida como insuficiencia respiratoria hipóxica. Cuando se inhala, esta mezcla gaseosa puede mejorar el flujo sanguíneo a través de los pulmones, lo que puede contribuir a aumentar la cantidad de oxígeno que llega a la sangre del niño.
- recién nacidos, bebés, niños y jóvenes de 0-17 años y adultos con hipertensión pulmonar relacionada con cirugía cardíaca. Esta mezcla gaseosa puede mejorar la función cardíaca y aumentar el flujo sanguíneo en los pulmones, lo que puede ayudar a aumentar la cantidad de oxígeno que llega a la sangre.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar INOmax**

##### **No use INOmax:**

- Si usted (como paciente) o su niño (como paciente) son alérgicos (hipersensibles) al óxido nítrico o a alguno de los componentes de INOmax (vea en la sección 6 “Información adicional” la lista completa de los ingredientes).
- Si le han comunicado que usted (como paciente) o su niño (como paciente) tienen una circulación anormal en el corazón.

##### **Tenga especial cuidado con INOmax**

El óxido nítrico inhalado no siempre resulta eficaz, por lo que a veces deberán considerarse otros tratamientos para usted o para su niño.

El óxido nítrico inhalado puede afectar a la capacidad de transportar oxígeno de la sangre. Esto se vigilará mediante análisis de sangre y, en caso necesario, reduciendo la dosis de óxido nítrico inhalado.

El óxido nítrico puede reaccionar con el oxígeno y formar dióxido de nitrógeno que puede causar una irritación de las vías respiratorias. Su médico o el de su hijo realizará una monitorización del dióxido

de nitrógeno y, si detecta valores elevados, deberá reducir el tratamiento con INOmax convenientemente.

El óxido nítrico inhalado puede tener un leve efecto sobre sus plaquetas (componentes que ayudan a coagular la sangre) o las de su niño, por lo que debe vigilarse cualquier signo de sangrado o de hematoma. Si observa cualquier signo o síntoma que pudiera estar asociado con un sangrado deberá informar directamente al médico.

No se ha documentado ningún efecto del óxido nítrico inhalado en recién nacidos con una malformación en la cual el diafragma no está completo, denominada *hernia diafragmática congénita*.

En los recién nacidos con malformaciones cardíacas especiales, lo que los médicos llaman *cardiopatía congénita*, el óxido nítrico inhalado puede empeorar la circulación.

Se han notificado casos de retención de líquidos en los pulmones con óxido nítrico en pacientes que padecen una enfermedad causada por una vena bloqueada o estrecha en los pulmones. Si usted (como paciente) o su hijo (como paciente) presenta falta de aliento o dificultad para respirar, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

## **Niños**

No debe administrarse INOmax a bebés prematuros con < 34 semanas de gestación.

### **Uso de INOmax con otros medicamentos:**

El médico decidirá cuándo tratarle a usted o a su niño con INOmax y otros fármacos, y supervisará cuidadosamente el tratamiento.

Comunique a su médico si usted (como paciente) o su hijo (como paciente) están tomando o han tomado o utilizado recientemente cualquier otra medicación, incluidas medicinas obtenidas sin receta médica.

Algunos medicamentos pueden afectar a la capacidad de la sangre de transportar oxígeno como, por ejemplo, la prilocaína (un anestésico local utilizado para aliviar el dolor en procedimientos dolorosos menores, como suturas o procedimientos quirúrgicos o diagnósticos menores) o el trinitrato de glicerilo (utilizado para tratar la angina). Su médico comprobará que la sangre contenga suficiente oxígeno cuando esté tomando estas medicinas.

## **Embarazo y lactancia**

No se recomienda el uso de INOmax durante el embarazo y la lactancia. Antes de iniciar el tratamiento con INOmax informe a su médico si está embarazada, si piensa que puede estar embarazada o si está en período de lactancia.

Consulte a su médico o a su farmacéutico antes de tomar un medicamento.

## **Conducción y uso de máquinas**

No relevante

## **INOmax contiene nitrógeno**

### **3. Cómo usar INOmax**

Su médico determinará la dosis correcta de INOmax y administrará INOmax a sus pulmones o a los de su niño mediante un sistema diseñado para la administración de este gas. Este sistema de

administración garantizará que se administra la cantidad correcta de óxido nítrico diluyendo INOmax con una mezcla de oxígeno y aire inmediatamente antes de su administración.

Para su seguridad o la de su niño, los sistemas previstos para la administración de INOmax están equipados con dispositivos de medición constante de la cantidad de óxido nítrico, oxígeno y dióxido de nitrógeno (una sustancia química que se obtiene al mezclar óxido nítrico y oxígeno) que se va a administrar a los pulmones.

Su médico determinará cuánto tiempo debe durar el tratamiento con INOmax.

INOmax se administra en dosis de 10 - 20 ppm (partes por millón) (dosis máxima: 20 ppm en niños y 40 ppm en adultos) del gas que usted o su niño inhalan. Se buscará la dosis eficaz mínima.

Normalmente se necesita un tratamiento de aproximadamente 4 días en los recién nacidos con fallo pulmonar asociado con hipertensión pulmonar. En los niños y adultos con hipertensión pulmonar asociada a cirugía cardíaca, INOmax se administra normalmente durante 24-48 horas. Sin embargo, el tratamiento con INOmax puede prolongarse.

### **Si usted o su niño reciben más INOmax del que debieran**

Una cantidad excesiva de óxido nítrico inhalado puede afectar a la capacidad de transportar oxígeno de la sangre. Este valor será valorado mediante análisis de sangre y, en caso necesario, se reducirá la dosis de INOmax y de medicamentos tales como vitamina C, azul de metileno o, en caso necesario, se considerará realizar una transfusión de sangre para mejorar la capacidad de transporte de oxígeno.

### **Si interrumpe el tratamiento con INOmax**

El tratamiento con INOmax no debe interrumpirse de forma repentina. Se ha visto que puede aparecer hipotensión arterial o un aumento rebote de la presión en los pulmones cuando se interrumpe repentinamente el tratamiento con INOmax sin haber reducido la dosis previamente.

Al final del tratamiento, el médico reducirá lentamente la cantidad de INOmax administrada a usted o a su niño, de modo que la circulación en los pulmones pueda ajustarse al oxígeno/aire sin necesidad de INOmax. Este proceso puede durar un día o dos antes de que usted o su niño hayan finalizado totalmente la administración de INOmax.

Si tiene alguna otra duda sobre la utilización de este medicamento, pregunte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran. El médico le examinará a usted o a su niño detenidamente para determinar todos los efectos adversos.

Los efectos adversos muy frecuentes (*que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes*) asociados con el tratamiento con INOmax incluyen:

- Bajo recuento de plaquetas.

Los efectos adversos frecuentes (*que afectan a más de 1 de cada 100 pacientes*) asociados con el tratamiento con INOmax incluyen:

- Hipotensión, colapso pulmonar o falta de aire en los pulmones.

Los efectos adversos que pueden observarse, que son poco frecuentes (*que afectan a entre 1 paciente de cada 100 y 1 paciente de cada 1.000*) son:

- Aumento de metahemoglobina, y por tanto menor capacidad de transporte de oxígeno.

Los efectos adversos observados pero de frecuencia desconocida (*no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles*) son:

- Bradicardia (frecuencia cardíaca baja) o nivel excesivamente bajo de oxígeno en sangre (desaturación de oxígeno/hipoxemia) debido a una interrupción repentina del tratamiento.
- Cefalea, mareos, garganta seca o dificultades respiratorias tras la exposición accidental al ambiente de óxido nítrico (es decir, las fugas de los equipos o de las balas de gas).

Deberá informar directamente al personal si sufre cefalea mientras está cerca de su niño cuando recibe INOmax.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, incluso después de que usted o su niño abandone el hospital, informe a su médico.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de INOmax**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta a continuación de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes en cuestión.

El tratamiento con INOmax solo debe ser administrado y manejado por personal del hospital.

- Las balas de gas de INOmax deben almacenarse de forma segura para evitar caídas y, como consecuencia, posibles daños.
- INOmax debe ser manejado y administrado únicamente por personal especialmente formado en el uso y manejo de INOmax.

Deben respetarse las normativas relativas al manejo de balas de gas a presión.

El almacenamiento es supervisado por los especialistas del hospital. Conservar las balas de gas en salas bien ventiladas o cobertizos ventilados y protegidos de la lluvia y la luz solar directa.

**Proteger las balas de gas de golpes, caídas, oxidación y materiales inflamables, humedad y fuentes de calor o ignición.**

### *Conservación en el departamento de farmacia*

Las balas de gas deben conservarse en un lugar aireado, limpio y bajo llave, exclusivamente para la conservación de gases medicinales. Dentro de dicho lugar, debe haber una instalación separada especial para la conservación de balas de gas de óxido nítrico.

### *Conservación en el departamento médico*

La bala de gas debe ponerse en un lugar equipado con material apropiado a fin de que se mantenga vertical.

No tire la bala de gas cuando esté vacía. El proveedor recogerá las balas de gas vacías.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de INOmax**

El principio activo de INOmax es óxido nítrico 800 ppm mol/mol. Una bala de gas de 2 litros lleno a 155 bar absoluto contiene 307 litros de gas a presión de 1 bar a 15 °C.

Una bala de gas de 10 litros lleno a 155 bar absoluto contiene 1.535 litros de gas a presión de 1 bar a 15 °C.

El otro ingrediente es el nitrógeno.

### **Presentación y contenido del envase de INOmax**

Gas comprimido medicinal

Bala de gas de aluminio de 2 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula estándar.

Bala de gas de aluminio de 2 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula equipado con dispositivo INOmeter.

Bala de gas de aluminio de 10 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula estándar.

Bala de gas de aluminio de 10 litros (identificación con lomo color aguamarina y cuerpo blanco) llenada a una presión de 155 bares, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida y un volante de válvula equipado con dispositivo INOmeter.

INOmax se presenta en forma de balas de gas de aluminio de 2 litros y de 10 litros.

### **Titular de la autorización y responsable de la fabricación**

#### *Titular de la autorización*

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Suecia

#### *Responsable de la fabricación*

Linde France  
Z.I. Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
78440 Porcheville  
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Linde Gas Belgium N.V.  
Borsbeeksebrug 34  
B - 2600 Antwerpen  
Tél/Tel.: +32 70 233 826  
[info.healthcare.be@linde.com](mailto:info.healthcare.be@linde.com)

**България**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Швеция  
Tel: +46 8 7311000  
[healthcare.se@linde.com](mailto:healthcare.se@linde.com)

**Česká republika**

Linde Gas a.s.  
U Technoplynu 1324  
CZ - 198 00 Praha 9  
Tel: +420 800 121 121  
[info.cz@linde.com](mailto:info.cz@linde.com)

**Danmark**

Linde Gas A/S  
Lautruphøj 2-6  
DK - 2750 Ballerup  
Tlf.: + 45 70 104 103  
[healthcare.dk@linde.com](mailto:healthcare.dk@linde.com)

**Deutschland**

Linde GmbH  
Seitnerstraße 70  
D - 82049 Pullach  
Tel: +49 89 31001 0  
[medgas@linde.com](mailto:medgas@linde.com)

**Eesti**

AS Linde Gas  
Valukoja 8  
EE - 11415 Tallinn  
Tel: +372 650 4500  
[linde.ee@linde.com](mailto:linde.ee@linde.com)

**Ελλάδα**

ΛΙΝΤΕ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝ ΕΠΕ  
Θέση Τρύπιο Λιθάρι  
EL – 19600 Μάνδρα Αττικής  
Τηλ: +30 211-1045500-510  
[healthcare.gr@linde.com](mailto:healthcare.gr@linde.com)

**España**

Linde Gas España, S.A.U.  
Camino de Liria, s/n  
E - 46530 Puzol (Valencia)  
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462  
[lindehealthcare.spain@linde.com](mailto:lindehealthcare.spain@linde.com)

**Lietuva**

Linde Gas UAB  
Didlaukio g. 69  
LT - 08300 Vilnius  
Tel.: +370 2787787  
[administracija.lt@linde.com](mailto:administracija.lt@linde.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Linde Gas Belgium N.V.  
Borsbeeksebrug 34  
B - 2600 Antwerpen  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel.: +32 70 233 826  
[info.healthcare.be@linde.com](mailto:info.healthcare.be@linde.com)

**Magyarország**

Linde Gáz Magyarország Zrt.  
Illatos út 11/A.  
H - 1097 Budapest  
Tel.: +36 30 349 2237  
[tunde.bencze@linde.com](mailto:tunde.bencze@linde.com)

**Malta**

Linde Medica S.r.L  
Via Guido Rossa 3  
I - 20004 Arluno (MI)  
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

**Nederland**

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.  
De Keten 7  
NL - 5651 GJ Eindhoven  
Tel: +31 40 282 58 25  
[info.healthcare.nl@linde.com](mailto:info.healthcare.nl@linde.com)

**Norge**

Linde Gas AS  
Postboks 13 Nydalen  
N - 0409 Oslo  
Tlf. +47 81559095  
[healthcare.no@linde.com](mailto:healthcare.no@linde.com)

**Österreich**

Linde Gas GmbH  
Modecenterstr.17/ Objekt 2/1.OG  
A - 1110 Wien  
Tel: +43(0)50.4273-2200  
[healthcare.at@linde.com](mailto:healthcare.at@linde.com)

**Polska**

Linde Gaz Polska Sp. z o.o.  
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17  
PL - 31-864 Krakow  
Tel.: +48 (65) 511 89 30  
[dzialania.niepozadane.pl@linde.com](mailto:dzialania.niepozadane.pl@linde.com)

**France**

Linde France - Activité médicale - Linde Healthcare  
Z.I. Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
F - 78440 Porcheville  
Tél: +33 810 421 000  
[infotherapies@linde.com](mailto:infotherapies@linde.com)

**Hrvatska**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Tel: +46 8 7311000  
[healthcare.se@linde.com](mailto:healthcare.se@linde.com)

**Ireland**

BOC Ltd.  
Forge, 43 Church Street West  
Woking, Surrey, GU21 6HT - UK  
Tel: 0800 917 4024  
[ukcsc@inotherapy.co.uk](mailto:ukcsc@inotherapy.co.uk)

**Ísland**

Linde Gas ehf  
Breiðhöfða 11  
IS - 110 Reykjavík  
Sími: + 354 577 3030  
[healthcare.is@linde.com](mailto:healthcare.is@linde.com)

**Italia**

Linde Medica S.r.L  
Via Guido Rossa 3  
I - 20004 Arluno (MI)  
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

**Κύπρος**

Linde Hadjikyriakos Gas Ltd  
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος  
CY - Λευκωσία, Κύπρος.  
Τηλ. +357-22482330  
[info.cy@linde.com](mailto:info.cy@linde.com)

**Latvija**

Linde Gas SIA  
Skanstes iela 25 LV – 1013 Rīga Tel: +371  
67023900  
[ksc.lv@linde.com](mailto:ksc.lv@linde.com)

**Portugal**

Linde Portugal, Lda.  
Av. Infante D. Henrique Lotes 21-24  
P - 1800-217 Lisboa  
Tel: + 351 218 310 420  
[linde.portugal@linde.com](mailto:linde.portugal@linde.com)

**România**

Linde Gaz România SRL  
str. Avram Imbroane nr. 9  
Timisoara 300136 - RO  
Tel: +40 256 300 700  
[healthcare.ro@linde.com](mailto:healthcare.ro@linde.com)

**Slovenija**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Tel: +46 8 7311000  
[healthcare.se@linde.com](mailto:healthcare.se@linde.com)

**Slovenská republika**

Linde Gas s.r.o.  
Tuhovská 3  
SK - 831 06 Bratislava  
Tel: +421 800 154 633  
[sluzby.sk@linde.com](mailto:sluzby.sk@linde.com)

**Suomi/Finland**

Oy Linde Gas Ab  
Itsehallintokuja 6  
FI - 02600 Espoo  
Puh/Tel: + 358 10 2421  
[hctilau.fi@linde.com](mailto:hctilau.fi@linde.com)

**Sverige**

Linde Gas AB  
Rättarvägen 3  
S - 169 68 Solna  
Tel: + 46 8 7311800  
[healthcare.se@linde.com](mailto:healthcare.se@linde.com)

**Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu> .