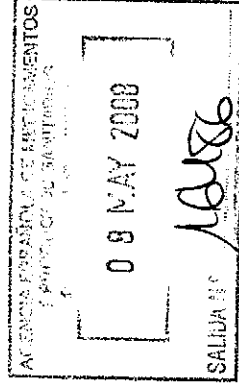




DIRECCIÓN DE LA  
AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y  
PRODUCTOS SANITARIOS

REF.: MUH/GEST/PGI



SR. REPRESENTANTE LEGAL DE  
AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIONAL  
75 Quai d'Orsay, 75341, Paris Cedex 07 -  
FRANCIA

Fecha: 05/05/2008

**RESOLUCION DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION DEL  
MEDICAMENTO VASOKINOX 450 ppm mol/mol, gas para inhalación en cilindro, nº  
69773**

**LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y  
PRODUCTOS SANITARIOS,**

Estudiada la solicitud de autorización de comercialización para el medicamento denominado **“VASOKINOX 450 ppm mol/mol, gas para inhalación en cilindro”**, nº 69773

Vistos los preceptos de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; el Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y demás normas aplicables, y tras el examen de los informes técnicos oportunos,

**RESUELVE:**

**PRIMERO.-** Conceder la autorización de comercialización del medicamento **“VASOKINOX 450 ppm mol/mol, gas para inhalación en cilindro”**, con número de registro N° 69773 de Registro, y formatos:

Código Nacional:  
**660906 - 4**

Formato:

**VASOKINOX 450 ppm mol/mol, gas para inhalación en cilindro, 1 cilindro de 5 litros**

**660907 - 1**

**VASOKINOX 450 ppm mol/mol, gas para inhalación en cilindro, 1 cilindro de 20 litros**

**CORREO ELECTRÓNICO**

sdaem@aqemmed.es

C/ Campezo, 1  
28022 MADRID  
TEL: 91 596 40 68  
FAX: 91 596 40 69



**SEGUNDO.-** Las condiciones especificadas en la documentación de registro deben mantenerse, incorporando cuantos datos, informes o modificaciones tecnológicas impongan los avances de la ciencia y los procedimientos de correcta fabricación y control, estando sometida toda modificación a aprobación previa.

**TERCERO.-** El Resumen de las características del producto (ficha técnica) se incluye en el Anexo I.


En el Anexo II, figuran las condiciones de la autorización de comercialización y los requisitos de dispensación.

En el Anexo III, se incluyen los textos del etiquetado y prospecto.

**CUARTO.-** El titular de la autorización comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la fecha prevista para la fabricación del primer lote comercial, así como para la puesta en el mercado del medicamento autorizado, que en ningún caso excederá de un año desde la fecha de la presente autorización, conforme a lo previsto en el apartado I del artículo 35 del Real Decreto 767/1993.

**QUINTO.-** La autorización de este medicamento tiene una validez de cinco años (salvo que la autorización se someta a condiciones especiales que establezcan un periodo de vigencia menor, de acuerdo con lo expuesto, en su caso, en el Anexo II a la presente resolución) a partir del día de su emisión. Podrá renovarse, previa actualización de la documentación técnica del registro y cumplimiento de los trámites de procedimiento correspondiente.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios  
Ministerio de Sanidad y Consumo

Fdo.: Cristina Avendaño Solá  
N.R.: 69773 05/05/2008



# ANEXO I

## FICHA TÉCNICA



am

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**VasokINOX 450 ppm mol/mol, gas para inhalación en cilindro**

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Óxido nítrico 450 ppm mol/mol.

Un cilindro de 5 litros llenado a 200 bar proporciona 1 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar a 15°C.

Un cilindro de 20 litros llenado a 200 bar proporciona 4 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar a 15°C.

Excipientes ver Sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas para inhalación

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

VasokINOX está indicado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postquirúrgica (HPPQ) en adultos y niños, definida como una razón de la presión arterial pulmonar media (PAPm) en la presión arterial sistémica media superior al 50% en el contexto de la cirugía cardíaca y resistencia vascular pulmonar superior o igual a 5 unidades Wood.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Administración

La dosis se determina en función de la condición clínica del paciente (gravedad de la hipertensión pulmonar arterial) y de la edad del paciente (neonato, niño, adulto). El intervalo de uso recomendado es de 2 a 20 ppm. Recomendamos 20 ppm como máximo. El máximo podría incrementarse excepcionalmente según la respuesta del paciente. Debido al riesgo potencial de formación de NO<sub>2</sub> deberá efectuarse en cualquier caso una monitorización continua del NO<sub>2</sub>.

El principio de la dosis mínima eficaz deberá ser la regla para limitar los efectos tóxicos relativos a la administración del óxido nítrico. El tratamiento con VasokINOX no debe suspenderse de forma brusca para evitar el riesgo de rebote.

La duración del tratamiento en esta situación es variable en función de la patología, la población tratada y el remodelado de la circulación pulmonar.

#### Retirada:

La administración de VasokINOX no debe suspenderse de forma brusca debido al riesgo de rebote (véase la sección 4.4:

Advertencias y precauciones

especiales de empleo). Se propone emplear la siguiente técnica de retirada. La dosis se reducirá progresivamente en 1

ppm cada 30 minutos a una

hora, monitorizando simultáneamente la presión arterial pulmonar. Este método se utilizará siempre independientemente

de la edad del paciente. Si

tras la retirada tiene lugar un aumento de la presión arterial pulmonar, se volverá a administrar óxido nítrico una vez más

a una dosis de 2 ppm. Más adelante se considerará intentar la retirada de nuevo.

#### Vía de administración:

El óxido nítrico se administra por ventilación tras dilución en mezcla de aire y oxígeno. Debe evitarse la administración

intraqueal directa debido al

riesgo de provocar lesiones locales al entrar en contacto con la membrana mucosa.

El sistema utilizado para administrar VasokINOX debe permitir una inhalación a concentración estable de óxido nítrico,

independientemente del

ventilador empleado. Además, el tiempo de contacto entre el óxido nítrico y el circuito de inspiración debe mantenerse al

mínimo para limitar el riesgo

de oxidación tóxica y formación

de productos de degradación en el gas inhalado (véase la sección 4.4: Advertencias y

precauciones especiales

de empleo). Con los ventiladores en modo de "flujo continuo" (convencional u oscilante de alta frecuencia), recomendados

en neonatología, el

VasokINOX puede administrarse en modo de flujo continuo en la rama inspiratoria o en la pieza en Y, y en cualquier

caso, lo más cerca posible del

paciente y por debajo del humidificador. El flujo continuo de la ventilación debe ser superior o igual a 8 litros/minuto para

limitar la producción de

productos de degradación tóxicos.

Con los ventiladores en modo de flujo discontinuo secuencial, el sistema de administración de óxido nítrico debe ser

capaz de ajustar la concentración

máxima del gas. Se recomienda la administración secuencial sincronizada en la fase inspiratoria para evitar picos en la

concentración de óxido nítrico

y el efecto bolo inducido por la administración continua del gas.

En ciertas circunstancias clínicas, es posible administrar VasokINOX mediante CPAP (presión respiratoria positiva

continua). Se pretende así que la

cantidad de óxido nítrico inhalado alcance los mismos efectos que la ventilación mecánica.

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



#### **Monitorización del tratamiento:**

El dióxido nítrico (NO<sub>2</sub>) se puede formar rápidamente en mezclas gaseosas que contienen óxido nítrico y oxígeno (O<sub>2</sub>), que pueden causar reacciones inflamatorias y lesiones en las vías respiratorias. Las concentraciones de óxido nítrico y dióxido nítrico inhalados deben determinarse continuamente en el circuito inspiratorio próximo al paciente utilizando el equipo autorizado adecuado (dispositivo médico con la marca CE). La concentración del

NO<sub>2</sub> del aire inhalado debe permanecer lo más baja posible.

*Inmediatamente antes de iniciar el tratamiento del paciente:*

Es necesario reducir la dosis de óxido nítrico o de FiO<sub>2</sub> si la concentración de NO<sub>2</sub> supera 0,5 ppm, habiéndose eliminado cualquier posible avería del sistema de administración.

*Durante el tratamiento:*

Para la seguridad del paciente, los umbrales de alerta deberán ser: óxido nítrico  $\pm$  2 ppm de la dosis prescrita, NO<sub>2</sub>: 1 ppm. Si en algún momento la concentración de NO<sub>2</sub> supera 1 ppm, la dosis de óxido nítrico deberá reducirse inmediatamente.

Para los ventiladores volumétricos de flujo discontinuo, la monitorización espirométrica puede detectar un aumento del flujo de VasoKINOX si se

observa una diferencia entre el volumen inspirado y el volumen expirado.

La presión del cilindro VasoKINOX debe visualizarse para permitir la sustitución rápida de un cilindro vacío, evitando así la interrupción brusca del tratamiento. Téngase siempre a mano los cilindros de recambio.

*Límite de exposición del personal médico:*

Las agencias americanas (NIOSH) y europeas de referencia responsables de la seguridad y la salud laboral recomiendan los siguientes límites de exposición:

- NO: 25 ppm durante ocho horas

- 1 -

- NO<sub>2</sub>: 2 ppm

Para que se cumplan dichas recomendaciones, se deben efectuar análisis del contenido de óxido nítrico y de dióxido nítrico del aire ambiental.

#### **4.3 Contraindicaciones**

- Disfunción ventricular izquierda
- Cualquier forma de hipertensión arterial pulmonar debida a hiperflujo pulmonar
- Neonatos que dependen de una comunicación derecha-izquierda o con un canal arterial izquierda-derecha "maligno"
- Neonatos con déficit de G6PD
- Si es alérgico o hipersensible al principio activo (Óxido Nítrico) o al otro componente (Nitrógeno) de VasoKINOX.

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

El tratamiento con VasoKINOX no debe interrumpirse bruscamente, ya que se podría causar un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) o inducir hipoxemia por rebote (reducción de la PaO<sub>2</sub>). La retirada del óxido nítrico inhalado debe ser progresiva y llevarse a cabo con precaución (véase la sección 4.2: Posología y forma de administración). Para aquellos pacientes tratados con óxido nítrico que deban ser trasladados a otro centro terapéutico, debe garantizarse la administración de óxido nítrico inhalado durante todo el desplazamiento. El tratamiento con óxido nítrico inhalado podría agravar la insuficiencia cardíaca en una situación de derivación izquierda-derecha.

*Producción de metahemoglobina:*

Tras la inhalación, los principales componentes del óxido nítrico que se encuentran en la circulación sistémica son la metahemoglobina (MetHb) y el nitrato. La concentración de metahemoglobina en sangre debe monitorizarse en todos los pacientes, (véase la sección 4.2: Posología y forma de administración).

Aunque es raro que haya un aumento significativo de la metahemoglobina si la concentración inicial es baja, deberá determinarse su valor antes del tratamiento y luego regularmente durante toda la administración. Si la concentración de metahemoglobina supera el 2,5%, deberá reducirse la dosis de óxido nítrico. Si supera el 5%, deberá suspenderse la administración. Deberá considerarse asimismo la administración de un agente reductor como el azul de metileno.

*Monitorización de la hemostasia:*



Se recomienda monitorizar regularmente la hemostasia y determinar el tiempo de hemorragia durante la administración de VasoKINOX durante más de 24 horas en pacientes con anomalías plaquetarias funcionales y cuantitativas, factor de coagulación bajo o que reciban tratamiento anticoagulante.

Las pruebas con animales que inhalan óxido nítrico mostraron que es probable que interfiera con la hemostasia e induzca un aumento del tiempo de hemorragia. Los datos disponibles con seres humanos adultos son contradictorios y no permiten extraer conclusiones formales. La monitorización del tiempo de hemorragia se recomienda por precaución.

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

En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente para formar derivados nitrados superiores que son tóxicos para el epitelio bronquial y la membrana alveolocapilar. El óxido nítrico (NO<sub>2</sub>) es el principal compuesto formado. La tasa de oxidación es proporcional a la concentración inicial del óxido nítrico y de oxígeno del aire inhalado, y a la duración del contacto entre el NO y el O<sub>2</sub>. Su concentración permanece por debajo de 0,5 ppm cuando el óxido nítrico se administra por vía oral y se inhala a dosis inferiores a 20 ppm, y si las medidas para reducir el tiempo de contacto entre el oxígeno y el óxido nítrico se aplican correctamente. Si la concentración de NO<sub>2</sub> supera 1 ppm, deberá reducirse la dosis de óxido nítrico o de FiO<sub>2</sub>.

Véase la sección 4.2. relativa a las recomendaciones para la monitorización del tratamiento de NO<sub>2</sub>. Es posible que los compuestos donantes de óxido nítrico, como el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, potencien el riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. Los resultados experimentales sugieren que el óxido nítrico y el dióxido nítrico pueden reaccionar químicamente con las

proteínas del surfactante, sin que se hayan determinado las consecuencias clínicas. El riesgo de producción de metahemoglobina aumenta con la administración concomitante de óxido nítrico y fármacos que generan metahemoglobina

(por ejemplo, nitratos alcaloides y sulfamidas, prilocaina). También se ha observado un aumento de la concentración de metahemoglobina en cerdos neonatos tras la coadministración de NO y paracetamol o vitamina K1.

Los compuestos que puedan provocar un aumento de las concentraciones de metahemoglobina deberán utilizarse con precaución durante el tratamiento con óxido nítrico inhalado.

Se ha sugerido una posible sinergia entre los efectos antiagregación plaquetaria del óxido nítrico y la prostaciclina y sus análogos, pero no se ha

podido probar o detectar clínicamente.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

**Embarazo**

Se desconoce el efecto de la administración de VasoKINOX en mujeres embarazadas. La información disponible en animales no ha demostrado ningún riesgo particular durante la reproducción bajo condiciones de exposición a hasta 100 ppm. Los estudios con animales son insuficientes (véase la Sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos.

#### **Lactancia**

Se desconoce si VasoKINOX pasa a la leche humana. La excreción de VasoKINOX en la leche no se ha estudiado en animales.

Debe evitarse la exposición pasiva a óxido nítrico en seres humanos durante el embarazo y la lactancia.

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

No procede

#### **4.8 Reacciones adversas**

Los neonatos presentan una actividad de Methb reductasa disminuida, por lo que están expuestos a un mayor riesgo de desarrollar metahemoglobinemia.

Se ha observado la formación de la metahemoglobinemia a >5%, a pesar de la administración de las concentraciones adecuadas de óxido nítrico.

El riesgo de metahemoglobinemia se aumenta en el caso de déficit de G6PD y metahemoglobina.

Se ha observado un fenómeno de rebote, con aumento de la vasoconstricción pulmonar e hipoxemia, tras la interrupción brusca del tratamiento con óxido nítrico inhalado, que induce rápidamente al colapso cardiovascular. Debe considerarse un aumento del FiO<sub>2</sub> o un reinicio del tratamiento con óxido nítrico.

El dióxido nítrico (NO<sub>2</sub>) se puede formar rápidamente en mezclas gaseosas que contienen óxido nítrico y oxígeno (O<sub>2</sub>), que pueden causar reacciones

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



inflamatorias y lesiones en las vías respiratorias. Los datos obtenidos con animales sugieren una mayor sensibilidad de las vías respiratorias a la infección tras una exposición a niveles de NO<sub>2</sub> bajos.

- 2 -

Existe la posibilidad de un aumento del tiempo de hemorragia debido a la inhibición de la agregación plaquetaria.

#### 4.9 Sobredosis

Una sobredosis de VasoKINOX provoca un aumento de la concentración de metahemoglobina y NO<sub>2</sub>. Una concentración elevada de NO<sub>2</sub> puede provocar lesiones pulmonares agudas, habiéndose descrito casos de edema pulmonar tras la administración de concentraciones altas de óxido nítrico inhalado.

En caso de sobredosis accidental de un paciente deberá hacerse lo siguiente:

- tratamiento sintomático de los trastornos respiratorios;
- en caso de metahemoglobinemia persistente a pesar de la disminución o interrupción del tratamiento, deberá considerarse una inyección intravenosa de vitamina C o azul de metileno, o una transfusión de sangre, según el estado clínico del paciente.
- observación médica durante al menos 24 horas;
- en caso de que haya trastornos respiratorios deberá administrarse tratamiento sintomático;
- en caso de metahemoglobinemia deberá administrarse tratamiento específico (azul de metileno).

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

*Clase farmacoterápica:*

OTROS FÁRMACOS PARA EL SISTEMA RESPIRATORIO.

*Código ATC:* R07AX.

El óxido nítrico se produce de forma endógena en numerosas células del organismo, incluidas las que forman el endotelio vascular.

Induce la relajación de la musculatura lisa vascular, provocando la vasodilatación al combinarse con el hierro hemínico de la guanilato ciclasa citosólica.

Esto activa la guanilato ciclasa y aumenta las concentraciones intracelulares de 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). Un aumento en el GMPc intraplaquetario podría ser el responsable de la inhibición de la agregación plaquetaria.

El óxido nítrico inhalado ejerce una acción selectiva en la circulación arterial pulmonar debido a su vida muy corta. La hemoglobina circulante en la proximidad de este punto de difusión a través de la membrana alveolocapilar es responsable de su desactivación.

VasoKINOX induce una disminución de la resistencia vascular pulmonar y es eficaz solo en presencia de una vasoconstricción preexistente en la región del pulmón ventilada. Mejora la oxigenación arterial redistribuyendo la circulación pulmonar de las regiones no ventiladas del pulmón con una razón de ventilación/perfusión (V/Q) baja a las regiones ventiladas, reduciendo consecuentemente el efecto de la derivación. El efecto del óxido nítrico depende del reclutamiento alveolar.

#### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El óxido nítrico inhalado se difunde a través de una ruta sistémica. La mayor parte cruza la membrana alveolocapilar y se combina con la hemoglobina presentando una saturación de oxígeno de entre el 60% y el 100%. Con la saturación de oxígeno el óxido nítrico se fija principalmente a la oxihemoglobina, que se transforma en metahemoglobina y nitratos. Cuando la saturación de oxígeno es baja, el óxido nítrico se fija a desoxihemoglobina para formar un compuesto intermedio, nitrosilhemoglobina, que luego se descompone en óxidos de nitrógeno y metahemoglobina en presencia de oxígeno. El óxido nítrico reacciona con el oxígeno y el agua para formar dióxido nítrico y nitritos, que reaccionan con la oxihemoglobina para producir metahemoglobina y nitratos. Por tanto, los principales metabolitos del óxido nítrico encontrados en la circulación sistémica son la metahemoglobina y los nitratos. Los nitratos son eliminados principalmente por la orina, mientras que la metahemoglobina es metabolizada al cabo de varias horas en hemoglobina por las reductasas endógenas. Los nitratos excretados en la orina representan más del 70% de la dosis de óxido nítrico inhalada.

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad con administración única han demostrado que la inhalación de 1.500 ppm en ratas durante un período de 16 minutos y de 320 ppm en ratones durante 8 horas causa la muerte en el 50% de los animales. Los estudios de toxicidad tras administración de dosis repetidas de óxido nítrico mostraron anomalías de la función pulmonar que sugerían un aumento de metahemoglobinemia que constituye un marcador de toxicidad biológica del óxido nítrico. Además, la inhalación de 10 ppm de óxido nítrico dos horas al día, cinco días a la semana, durante un período de cinco a 30 semanas, causa lesiones enfisematosas en ratones. No hubo muertes en ratones tras la exposición de 10 ppm durante un período de seis meses y medio o de 2,4 ppm durante toda su vida. El NOAEL para la exposición en ratas de 6 h al día durante un período de 27 días (a partir del segundo día después del nacimiento hasta la retirada), es de 100 ppm. En este estudio, la exposición de ratas neonatas o jóvenes y adultos a 100 ppm de NO no ha demostrado ninguna toxicidad en relación con el desarrollo posnatal, incluida la capacidad reproductiva. No se ha llevado a cabo ningún estudio de toxicidad reproductiva. Una batería de pruebas genotóxicas ha demostrado el potencial mutagénico del óxido nítrico en algunos sistemas *in vitro*, y ningún efecto clastogénico en sistemas *in vivo*. Las propiedades mutagénicas del gas observadas *in vitro* pero no *in vivo* parecen estar relacionadas en parte con los peroxinitritos y con la desaminación oxidativa del ácido desoxirribonucleico inducido producto el efecto del óxido nítrico en la célula diana. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad.

## 6. DATOS FARMACEUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Nitrógeno

### 6.2 Incompatibilidades

Todo el equipo, incluidos los conectores, tubos y circuitos, utilizados en el suministro de óxido nítrico deberán estar hechos de materiales compatibles con el gas. Entre los materiales metálicos, sólo se recomienda el acero inoxidable. Los polímeros estudiados que pueden estudiarse con sistemas de administración de óxido nítrico incluyen el polietileno (PE) y el polipropileno (PP).

### 6.3 Período de validez

La fecha límite de utilización del gas contenido en el cilindro, es de 18 Meses a partir de la fecha de acondicionamiento del gas en el envase.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Está prohibido construir un circuito de suministro de óxido nítrico que comprenda una instalación central con cilindros almacenados de forma centralizada y tuberías y conexiones fijas junto a la cama del paciente.

- 3 -

Los cilindros deben almacenarse a una temperatura de entre -10 y + 50°C.

*Almacenamiento en el departamento de farmacia*

Los cilindros deben conservarse en una sala bien ventilada y cerrada reservada para el almacenamiento de los gases para uso médico. Se reservará una zona específica de esta sala para almacenar los cilindros de VasoKINOX. Éstos deben estar protegidos para evitar roturas o caídas. Se deben mantener alejados de cualquier material oxidante o combustible y de la humedad.

*Conservación en el departamento del usuario*

El cilindro guardado en la habitación del paciente durante el tratamiento deberá devolverse al departamento de farmacia tan pronto como haya terminado el tratamiento.

El cilindro debe instalarse en una zona equipada con los aparatos adecuados para mantener una posición vertical. El cilindro debe protegerse para evitar su rotura o caída, y mantenerse alejado de cualquier fuente de calor o ignición, y de materiales oxidantes o combustibles y de la humedad.

*Transporte del cilindro*

Los cilindros deben transportarse utilizando el equipo adecuado (carrito equipado con cadenas, barreras o anillas) para protegerlo de roturas o caídas. Durante la transferencia inter o intrahospitalaria de pacientes que reciben tratamiento con óxido nítrico, los cilindros deben sujetarse firmemente para

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



sostenerlos en posición vertical y evitar el riesgo de caídas. Debe prestarse una atención especial a la fijación del regulador / reductor de presión para evitar el riesgo de rotura accidental.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Los cilindros tienen una capacidad de cinco ó 20 litros

Los cilindros de aleación de aluminio están pintados en blanco con una franja verde mar en la parte superior. Están equipados con una válvula de presión residual de acero inoxidable con conector de salida tipo ISO 5145 (2004).

#### **6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones**

*Para evitar accidentes, deben cumplirse estrictamente las siguientes instrucciones:*

- Comprobar que el equipo funciona correctamente antes de utilizarlo.
- Sujete firmemente los cilindros utilizando cadenas o ganchos en su soporte para evitar caídas accidentales.
- No utilizar si la presión del cilindro es inferior a 10 bares.
- Nunca abrir una válvula bruscamente.
- No manipular un cilindro cuya válvula no esté protegida por un capuchón.
- Utilice un conector ISO 5145 (2004) específico: n° 29 específico NO/N2 (100 ppm< NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- Con cada uso nuevo, purgue tres veces el reductor / fluxímetro de presión mediante la mezcla de oxígeno / nitrógeno.
- No intente reparar una válvula defectuosa.
- No apriete el reductor / fluxímetro de presión con una llave, ya que se puede aplastar el sello, dañándose el dispositivo de administración.
- Evacuar el gas exhalado por la parte trasera (evitando las zonas en que se pueda acumular). Antes de su uso, debe garantizarse que la habitación tiene un sistema de ventilación adecuado para la evacuación de gases en caso de accidente o fuga.
- Puesto que el óxido nítrico es incoloro e inodoro, se recomienda utilizar un sistema de detección en todas las salas en las que se vaya a utilizar o almacenar.
- Límites de exposición del personal (véase la sección 4.2. Posología y forma de administración).

*Instrucciones para la eliminación del cilindro:*

Cuando el cilindro esté vacío no lo tire. Los cilindros vacíos serán recogidos por el proveedor.

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

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL

75 Quai d'Orsay

75341 PARIS Cedex 07

FRANCIA

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

Cilindro de aleación de aluminio de cinco litros (cuerpo en blanco con franja superior verde mar, etiquetado "gas para uso médico), equipado con una

válvula de presión residual de acero inoxidable con un conector de salida tipo ISO 5145 (2004) específico.

Cilindro de aleación de aluminio de 20 litros (cuerpo en blanco con franja superior verde mar, etiquetado "gas para uso médico), equipado con una

válvula de presión residual de acero inoxidable con un conector de salida tipo ISO 5145 (2004) específico.

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

Mayo de 2008

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

#### **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y USO**

Disponible solo con prescripción médica.

Sólo para uso hospitalario.

Air Liquide Médicinal, S.L.U. - Paseo de la Castellana, 31 - 6ª planta / 28046 Madrid - Tel.: 91 50 29 300 - Fax: 91 50 29 560

CÓD. xxxxxxx

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



## **ANEXO II**

**CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y  
REQUISITOS DE DISPENSACIÓN**

**MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO**

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



**Nombre del medicamento**  
VASOKINOX 450 ppm mol/mol, gas para inhalación en cilindro

**Número de Registro del medicamento**  
69773

**Nombre de la(s) sustancia(s) medicinal(es)/principio(s) activo(s)**

NITRICO OXIDO

**Clasificación Farmacoterapéutica**

R07AX01 - Óxido nítrico

**Forma farmacéutica y dosificación**

Gas inhalante, 450 ppm nítrico oxido

**Vía de Administración**

VIA INHALATORIA

**Envases/cierres/dispositivos de administración**

Bala de gas

**Contenido de los envases (formato) y código nacional.**

Formato:	Código Nacional:
VASOKINOX 450 ppm mol/mol, gas para inhalación en cilindro , 1 cilindro de 5 litros-ENVASE NORMAL	660906 - 4
VASOKINOX 450 ppm mol/mol, gas para inhalación en cilindro , 1 cilindro de 20 litros-ENVASE NORMAL	660907 - 1

**Período de validez:**

Val. Prop.	Val. Abrir	Val. Rec.
18 meses	-	-
18 meses	-	-

**Condiciones de almacenamiento y conservación:**

Cond. Conserv.	C.Conserv. Abr.	C. Conserv. TR
Inferior a 50°C - No perforar el Envase	Inferior a 50°C - No perforar el Envase	
Inferior a 50°C - No perforar el Envase	Inferior a 50°C - No perforar el Envase	

**Requisitos de dispensación:**  
CON RECETA MEDICA. USO HOSPITALARIO

Otra Información: Medicamento Etico

**Titular**

Nombre: AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIONAL



Dirección: 75 Quai d'Orsay (Paris Cedex 07) - 75341 - Francia  
Teléfono: -  
Telefax: -

#### Representante Local

Nombre: AIR LIQUIDE MEDICINAL, S.L.U.  
Dirección: Paseo de la Castellana, 31 6ª (Madrid) - 28046 - España  
Teléfono: 915029560

**Fabricante/s del medicamento terminado y lugar/es de fabricación,  
incluyendo una descripción de los procesos que realizan**

Nombre: AIR LIQUIDE SANTE FRANCE  
Dirección: 6 Rue Cognacq Jay (Paris Cedex 07) - 75341 - Francia  
Teléfono: -  
Telefax: -  
Tarea: -

**Lugar donde se libera el lote - Site where batch release takes place**

Nombre: AIR LIQUIDE SANTE FRANCE  
Dirección: 6 Rue Cognacq Jay (Paris Cedex 07) - 75341 - Francia  
Teléfono: -  
Telefax: -

#### Fabricante/s de la/s sustancia/s medicinal/es

Principio Activo: NITRICO OXIDO  
Nombre: AIR LIQUIDE FRANCE  
Dirección: Rue Gay Lussac (Mityr Mory) - F-77290 - Francia  
Teléfono: 33164271800 Telefax: 33164670292  
Registro Ppios. Activos (DMF):  
Fecha Actualización:  
Fecha Envío:

**Composición Cualitativa y Cuantitativa completa expresada por forma farmacéutica, unidad de administración o cantidad de referencia.**

Nombre de sustancia medicinal:	Cantidad	Unidad	Caract.Gries
NITRICO OXIDO	450	PPM	-
Nombre de excipiente:	Cantidad	Unidad	Caract.Gries
NITROGENO	Q.S.	C.S.	-



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



am

## **ANEXO III**

**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

GAS PARA INHALACIÓN

**AIR LIQUIDE**  
*Medicinal*

# VasokINOX 450

ppm mol/mol

- ÓXIDO NÍTRICO MEDICINAL 450 ppm mol/mol

**Composición**

Principio Activo:  
Óxido nítrico 450 ppm mol/mol.

Excipiente:

• Nitrógeno

Un cilindro de 5 litros llenado a 200 bar proporciona 1 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar a 15°C.

Forma Farmacéutica

• Gas para inhalación.

Modo y vía de administración

• Vía inhalatoria.

Advertencia especial

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

Fecha de caducidad y número de lote  
Ver etiqueta de lote.

Conservación - almacenamiento

Los cilindros deben estar protegidos para evitar roturas o caídas. Se deben mantener alejados de cualquier material oxidante o combustible y de la humedad, y se deben conservar a una temperatura de entre -10°C +50°C. Los cilindros deben mantenerse en posición vertical y sujetarse firmemente. Los cilindros deben conservarse en áreas bien ventiladas. Cuando el cilindro esté vacío no lo tire. Los cilindros vacíos serán recogidos por el proveedor.

LEER EL PROSPECTO ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO

**Títular: AIR LIQUIDE SAS - 11000 Colombes Cedex 07 (France)**

Lab. Farmacéutica: AIR LIQUIDE Médical - Pers. de la Castellana 24 es Diagonal

• Gas no inflamable, no tóxico

• Peligro de fuego en contacto con materiales combustibles (R8)

• Muy tóxico por inhalación (R26)

• Provoca quemaduras (R34)

• Asegúrese que las válvulas de los cilindros están cerradas y no fugan

• Abrir la válvula lentamente para evitar golpes de ariete



UN 1956

GAS PARA INHALACIÓN

# VasokINOX 450

ppm mol/mol

- ÓXIDO NÍTRICO MEDICINAL 450 ppm mol/mol



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO  
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



# Vasokinox

Vasokinox 450 ppm mol/mol  
Gas para inhalación en cilindros  
Óxido Nítrico 450 ppm mol/mol

## Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

### Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Vasokinox y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Vasokinox.
3. ¿Cómo tomar Vasokinox?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Vasokinox.
6. Información adicional.

### 1. ¿QUÉ ES VASOKINOX Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Vasokinox está indicado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postquirúrgica (HPPQ) en adultos y niños, definida como una razón de la presión arterial pulmonar media (PAPm) en la presión arterial sistémica media superior al 50% en el contexto de la cirugía cardíaca y resistencia vascular pulmonar superior o igual a 5 unidades Wood.

Disponibile solo con prescripción médica. Sólo para uso hospitalario.

### 2. ANTES DE TOMAR VASOKINOX

#### No tome Vasokinox en caso de:

- Distinción ventricular izquierda
- Cualquier forma de hipertensión arterial pulmonar debida a hiperflujo pulmonar
- Neumonatos que dependen de una comunicación derecha-izquierda o con un canal arterial izquierda-derecha "maligno"
- Neonatos con déficit de G6PD.
- Si es alérgico o hipersensible al principio activo (Óxido Nítrico) o al otro componente (Nitrógeno) de Vasokinox.

#### Tenga especial cuidado con Vasokinox:

Para evitar accidentes durante la manipulación o la conservación de Vasokinox, deben cumplirse estrictamente las siguientes

instrucciones:

- Comprobar que el equipo funciona correctamente antes de utilizarlo.
- Sujete firmemente los cilindros utilizando cadenas o ganchos en su soporte para evitar caídas accidentales.
- No utilizar si la presión del cilindro es inferior a 10 bares.
- Nunca abrir una válvula bruscamente. Abrirla despacio y en su totalidad en sentido antihorario y luego dar un cuarto de vuelta en sentido horario.

• No manipular un cilindro cuya válvula no esté protegida por un capuchón.

• Utilizar un reductor / fluxímetro de presión con mezcla de oxígeno / nitrógeno: Conector ISO 5145 (2004); n° 29 específico NO/N<sub>2</sub> (100 ppm < NO < 1000 ppm)  
W50x2 15.2-20.8 DR

• Con cada uso nuevo, purgue tres veces el reductor / fluxímetro de presión mediante la mezcla de oxígeno / nitrógeno.

• No intente reparar una válvula defectuosa.

• No apriete el reductor / fluxímetro de presión con una llave, ya que se puede aplastar el sello, dañándose el dispositivo de administración.

• Evacuar el gas exhalado por la parte trasera (evitando las zonas en que se pueda acumular). Antes de su uso, debe garantizarse que la habitación tiene un sistema

de ventilación adecuado para la evacuación de gases en caso de accidente o fuga.

• Puesto que el óxido nítrico es incoloro e inodoro, se recomienda utilizar un sistema de detección en todas las salas en las que se vaya a utilizar o almacenar.

#### Límite de exposición del personal médico:

Las agencias americanas (NIOSH) y europeas de referencia responsables de la seguridad y la salud laboral recomiendan los siguientes límites de exposición:

NO: 25 ppm durante ocho horas

NO<sub>2</sub>: 2 ppm

Para que se cumplan dichas recomendaciones, se deben efectuar análisis del contenido de óxido nítrico y de dióxido nítrico del aire ambiental.

#### Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Es posible que los compuestos donantes de óxido nítrico, como el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, potencien el riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. Los resultados experimentales sugieren que el óxido nítrico y el dióxido nítrico pueden reaccionar químicamente con las proteínas del surfactante, sin que se hayan determinado las consecuencias clínicas.

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



El riesgo de producción de metahemoglobina aumenta con la administración concomitante de óxido nítrico y fármacos que generan metahemoglobina (por ejemplo, nitratos alcaloides y sulfamidas, prilocaina). También se ha observado un aumento de la concentración de metahemoglobina en cerdos neonatos tras la coadministración de NO y paracetamol o vitamina K1. Los compuestos que puedan provocar un aumento de las concentraciones de metahemoglobina deberán utilizarse con precaución durante el tratamiento con óxido nítrico inhalado. Se ha sugerido una posible sinergia entre los efectos antiagregación plaquetaria del óxido nítrico y la prostaciclina y sus análogos, pero no se ha podido probar o detectar clínicamente.

#### **Uso de VasoKINOX con alimentos y bebidas**

No procede.

#### **Embarazo y lactancia**

Se desconoce el efecto de la administración de VasoKINOX en mujeres embarazadas.

Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos.

#### **Lactancia**

Se desconoce si VasoKINOX pasa a la leche humana. La excreción de VasoKINOX en la leche no se ha estudiado en animales. Debe evitarse la exposición pasiva a óxido nítrico en seres humanos durante el embarazo y la lactancia.

Consulte con su médico antes de tomar cualquier medicamento.

#### **Conducción y manejo de maquinaria**

No procede.

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de VasoKINOX**

No procede.

#### **3. CÓMO TOMAR VasoKINOX**

##### **Dosificación, forma de administración, frecuencia de la administración, duración del tratamiento:**

VasoKINOX se administra mediante ventilación mecánica tras dilución en mezcla de aire / oxígeno a pacientes en unidades de cuidados intensivos con apoyo respiratorio y también en el quirófano. Debe evitarse la administración intratraqueal directa de VasoKINOX sin dilución en mezcla de aire / agua, debido al riesgo de lesiones locales.

La dosis la determina el médico teniendo en cuenta la condición clínica del paciente y su edad. El intervalo de uso recomendado es de 2 a

20 ppm. Recomendamos 20 ppm como máximo. El máximo podría incrementarse excepcionalmente según la respuesta del paciente. Debido al riesgo potencial de

formación de NO<sub>2</sub> deberá efectuarse

en cualquier caso una monitorización continua del NO<sub>2</sub>.

El principio de la dosis mínima eficaz deberá ser la regla para limitar los efectos tóxicos relativos a la administración del óxido nítrico.

La duración del tratamiento se determina a partir de la condición clínica del paciente.

Se pueden formar rápidamente derivados tóxicos (por ejemplo, dióxido nítrico, NO<sub>2</sub>) en mezclas gaseosas que contienen óxido nítrico y

oxígeno (O<sub>2</sub>), que pueden causar

reacciones inflamatorias y lesiones en las vías respiratorias. La concentración del NO<sub>2</sub> del aire inhalado debe medirse continuamente en

el circuito inspiratorio cerca del

paciente.

*Inmediatamente antes de iniciar el tratamiento del paciente:*

Es necesario reducir la dosis de óxido nítrico o de FIO<sub>2</sub> si la concentración de NO<sub>2</sub> supera 0,5 ppm, habiéndose eliminado cualquier

posible avería del sistema de

administración.

*Durante el tratamiento:*

Para la seguridad del paciente, los umbrales de alerta deberán ser: óxido nítrico  $\pm$  2 ppm de la dosis prescrita, NO<sub>2</sub>: 1 ppm. Si en algún

momento la concentración de NO<sub>2</sub>

supera 1 ppm, la dosis de óxido nítrico deberá reducirse inmediatamente.

En ciertas circunstancias, es posible administrar VasoKINOX mediante ventilación espontánea durante un período muy breve (5 a 10

min).

#### **Si toma más VasoKINOX del que debiera**

Una sobredosis de VasoKINOX provoca un aumento de la concentración de metahemoglobina y NO<sub>2</sub>. Una concentración elevada de NO<sub>2</sub> puede provocar lesiones pulmonares agudas, habiéndose descrito casos de edema pulmonar tras la administración de concentraciones altas de óxido nítrico inhalado.

En caso de sobredosis accidental de un paciente deberá hacerse lo siguiente:

- tratamiento sintomático de los trastornos respiratorios;

- en caso de metahemoglobinemia persistente a pesar de la disminución o interrupción del tratamiento, deberá considerarse una

inyección intravenosa de vitamina C

o azul de metileno, o una transfusión de sangre, según el estado clínico del paciente.

En caso de inhalación masiva debido a fuga accidental debe hacerse lo siguiente:

- observación médica durante al menos 24 horas;

- en el caso de que haya trastornos respiratorios deberá administrarse tratamiento sintomático;

- en caso de metahemoglobinemia deberá administrarse tratamiento específico (azul de metileno).

**Si olvidó tomar VasoKINOX**

No procede.

#### **Si interrumpe el tratamiento con VasoKINOX**

Una interrupción brusca del óxido nítrico inhalado después de varias horas de administración puede provocar un fenómeno de rebote y empeorar la condición clínica del

paciente. En el curso del tratamiento de la resucitación, las dosis de VasoKINOX deben disminuirse gradualmente bajo vigilancia regular.

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, VasoKINOX puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas las sufran. Si la cantidad de óxido nítrico es demasiado elevada o si el paciente presenta un déficit enzimático concreto (déficit de G6PD o de metahemoglobina reductasa) puede aparecer una tasa de metahemoglobina demasiado elevada. Si la concentración plasmática de metahemoglobina es demasiado alta puede disminuir la oxigenación de la sangre. La concentración plasmática de metahemoglobina debe monitorizarse en todos los pacientes tratados con VasoKINOX. El óxido nítrico puede provocar una inhibición de la agregación plaquetaria (aumento del tiempo de hemorragia). Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

#### 5. CONSERVACIÓN DE VasoKINOX

Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.

El cilindro debe protegerse para evitar su rotura o caída, y mantenerse alejado de cualquier fuente de calor o ignición, y de materiales oxidantes o combustibles y de la

humedad a temperaturas de entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ .

Los cilindros deben asegurarse firmemente para sostenerlos en posición vertical.

Los cilindros deben conservarse en áreas bien ventiladas.

NO utilice nunca VasoKINOX después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta.

#### 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

##### Composición de VasoKINOX

• El principio activo de VasoKINOX es Óxido Nítrico 450 ppm mol/mol

• Como excipiente contiene Nitrógeno

• Gas para inhalación

##### Aspecto del producto y contenido del envase

Un cilindro de 5 litros llenado a 200 bar proporciona 1 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar a  $15^{\circ}\text{C}$ .

Un cilindro de 20 litros llenado a 200 bar proporciona 4 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar a  $15^{\circ}\text{C}$ .

##### Titular de la autorización de comercialización

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL

75 Quai d'Orsay

75341 PARIS Cedex 07

FRANCIA

##### Responsable de la fabricación

AIR LIQUIDE Santé FRANCE

6, rue Cogniacq Jay

75341 PARIS Cedex 07

FRANCIA

Este prospecto ha sido aprobado en: Mayo de 2008

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios