FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VasoKINOX 450 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Oxido nitrico……..450 ppm mol/mol

Óxido nítrico (NO) 0.450 ml en
Nitrógeno (N_2) 999.55 ml

Una bala de 5 litros llenada a 200 bar proporciona 0,94 m^3 de gas a una presión de 1 bar a 15 °C
Una bala de 11 litros llenada a 200 bar proporciona 2,1 m^3 de gas a una presión de 1 bar a 15 ºC
Una bala de 20 litros llenada a 200 bar proporciona 3,8 m^3 de gas a una presión de 1 bar a 15 °C

Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas comprimido medicinal. Gas incoloro e inodoro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

VasoKINOX, junto con la asistencia ventilatoria y otras sustancias activas adecuadas, está indicado como parte del tratamiento de:
- neonatos ≥34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada con evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, con el fin de mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea.
- la hipertensión pulmonar periquirúrgica en adultos y neonatos, bebes y niños pequeños, niños y adolescentes, de edades comprendidas entre los 0 y los 17 años junto con la cirugía cardiaca, para hacer descender la presión arterial pulmonar de forma selectiva y mejorar la función ventricular derecha y la oxigenación incrementando el caudal pulmonar.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis se determina por la condición clínica del paciente (gravedad de la hipertensión arterial pulmonar) y la edad del paciente.
El principio de la dosis mínima eficaz debe 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 efecto rebote.

a) *Hipertensión Pulmonar Persistente en recién nacido (HPPN):*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Prescripción de óxido nítrico debe ser supervisado por un médico con experiencia en cuidados intensivos neonatales.
La prescripción se limitará a aquellas unidades neonatales que han recibido una formación adecuada en el uso de un sistema de suministro de óxido nítrico.
VasoKINOX sólo debe ser administrado de acuerdo con la prescripción del médico neonatal.
NO inhalado debe utilizarse sólo después de que la asistencia respiratoria se ha optimizado de acuerdo con las prácticas clínicas más precisas. Esto incluye la optimización del volumen / presión corriente y la funcionalidad pulmonar (surfactante, ventilación oscilatoria de alta frecuencia y la presión espiratoria final positiva) de acuerdo con las necesidades de los pacientes.
La dosis máxima recomendada de NO inhalado es de 20 ppm.
La dosis inicial es de 20 ppm. En cuanto sea posible y dentro de 4 a 24 horas de tratamiento, la dosis debe ser reducida a 5 ppm siempre que la oxigenación arterial sea adecuada a esta dosis más baja.
La terapia con óxido nítrico inhalado debe mantenerse a 5 ppm hasta que haya una mejora en la oxigenación del neonato tal que la FiO_2 (fracción de oxígeno inspirado) se pueda mantener por debajo del 60%.
La duración del tratamiento es variable, pero normalmente menos de cuatro días.
Los intentos de retirada de NO inhalado debe iniciarse tan pronto como parece relevante. Los lactantes que no pueden desconectarse de NO inhalado por 4 días deben ser sometidos a una cuidadosa evaluación diagnóstica para otras enfermedades.

b) *Hipertensión pulmonar asociada con cirugía cardíaca:*
La prescripción de óxido nítrico debe ser supervisada por un médico con experiencia en anestesia cardiotorácica y cuidados intensivos. La prescripción debe limitarse a aquellas unidades cardiotorácicas que hayan recibido una formación adecuada en el uso de un sistema de suministro de óxido nítrico. VasoKINOX solo debe administrarse con arreglo a la prescripción de un anestesista o de un médico de cuidados intensivos.

VasoKINOX debe ser usado solo después de haber optimizado un método conservador, en cualquier momento en el proceso periquirúrgico para disminuir la presión pulmonar. El NO inhalado se administra por lo general de forma adicional a otros tratamientos habituales en el entorno periquirúrgico, incluyendo medicamentos inotrópicos y vasoactivos.
VasoKINOX debe administrarse bajo un estricto control de la hemodinámica y la oxigenación.

El intervalo de uso recomendado es de 2 a 20 ppm. La dosis máxima recomendada es de 20 ppm.
En adultos, la dosis se puede aumentar hasta 40 ppm si la dosis más baja no ha producido los efectos clínicos deseados. En este caso, debe controlarse el estado del paciente de forma más regular y debe limitarse al máximo la exposición a estas dosis más altas.
En los recién nacidos, lactantes y niños pequeños, niños y adolescentes, de edades 0-17 años, la dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 10 ppm de gas inhalado. La dosis puede aumentarse hasta 20 ppm si la dosis más baja no ha proporcionado suficientes efectos clínicos. La dosis eficaz más baja debe ser administrada y la dosis debe ser disminuida hasta 5 ppm, siempre que la presión de la arteria pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas a esta dosis más baja.

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

Los efectos del óxido nítrico inhalado son rápidos, se observa una disminución de la presión arterial pulmonar una mejora la oxigenación en 5-20 minutos. En caso de respuesta insuficiente la dosis debe ser valorada tras un mínimo de 10 minutos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se tiene que considerar la interrupción del tratamiento si no hay mejoría aparente en los efectos fisiológicos después de 30 minutos de ensayo de la terapia.

El tratamiento puede empezarse en cualquier momento del proceso periquirúrgico para disminuir la presión pulmonar. En los ensayos clínicos el tratamiento se ha iniciado a menudo antes de la separación del bypass cardio pulmonar. El NO inhalado se ha administrado en períodos de hasta 7 días en el ajuste periquirúrgico, pero los períodos de tratamiento comunes son entre 24 – 48 horas.

Población pediátrica
La seguridad y eficacia de VasoKINOX en niños prematuros de menos de 34 semanas de gestación todavía no se ha establecido; no se pueden hacer recomendaciones sobre la posología.
Los datos clínicos que apoyan la dosis sugerida en el rango de edad de 12-17 años es limitada.

Retirada**:**
La administración de VasoKINOX no debe suspenderse de forma brusca debido al riesgo de efecto rebote (Ver sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Hipertensión Pulmonar Persistente en el recién nacido (HPPN)
Cuando se toma la decisión de interrumpir la terapia con óxido nítrico inhalado, la dosis debe reducirse progresivamente 1 ppm cada 30 minutos a una hora, con monitorización continua de la oxigenación. Si no hay cambios en la oxigenación durante la administración de NO inhalado a 1 ppm, la FiO_2 debe aumentarse en un 10%, entonces la administración de NO inhalado debe interrumpirse. Si la oxigenación cae más de un 20%, el tratamiento de NO inhalado debe reanudarse a las 5 ppm y se considerará un nuevo intento de retirada después de 12 a 24 horas.

Hipertensión Pulmonar Asociada a Cirugía Cardíaca
Los intentos de retirada de NO inhalado debe iniciarse tan pronto como la hemodinámica se ha estabilizado en conjunto con la retirada de la ventilación y del soporte inotrópico.
La retirada del tratamiento con óxido nítrico inhalado se debe realizar de una manera escalonada y bajo estrecha vigilancia de la presión arterial pulmonar.

Se propone emplear la siguiente técnica de retirada. La dosis debe ser gradualmente reducida a 1 ppm durante al menos 30 minutos, con una vigilancia simultánea de la presión arterial sistemática y pulmonar y la oxigenación, y luego se apaga.

La retirada se debe intentar por lo menos cada 12 horas cuando el paciente está estabilizado con una dosis baja de VasoKINOX.
Una retirada demasiado rápida del tratamiento con óxido nítrico inhalado conlleva el riesgo de un aumento en la presión de la arteria pulmonar con la inestabilidad hemodinámica posterior (efecto rebote).
Si, después de la retirada, se produce un aumento de la presión arterial pulmonar, una vez más se administrará la dosis efectiva de óxido nítrico más baja. Mas adelante se considerará un nuevo intento de retirada.

Forma de administración

Uso endotraqueopulmonar.
El óxido nítrico se administra por ventilación tras dilución en mezcla de aire y oxígeno. Debe evitarse la administración intratraqueal directa debido al riesgo de provocar lesiones locales al entrar en contacto con la membrana mucosa.
Antes de comenzar la terapia, durante la preparación, asegúrese de que los ajustes del dispositivo se han establecido de acuerdo con la concentración de gas de la bala.
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 oxígeno en el circuito de inspiración debe mantenerse al mínimo para limitar el riesgo de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

oxidación tóxica y formación de productos de degradación en el gas inhalado (ver 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, y en cualquier caso, lo más cerca posible del paciente.
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 con interrupción de la ventilación mecánica, 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.
En caso de transporte de un paciente tratado con óxido nítrico a otro centro, es recomendable asegurarse del mantenimiento de la administración continua del óxido nítrico inhalado durante el transporte.

Formación sobre la administración
El personal hospitalario tiene que recibir formación antes de utilizar VasoKINOX en lo referente al sistema de suministro y control del tratamiento.

Monitorización del tratamiento:
El dióxido de nitrógeno (NO_2) se puede formar rápidamente en mezclas gaseosas que contienen óxido nítrico y oxígeno (O_2), que pueden causar reacciones inflamatorias y lesiones en las vías respiratorias. Las concentraciones de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno inhalados y el FiO_2 deben determinarse continuadamente en el circuito inspiratorio próximo al paciente utilizando el equipo autorizado adecuado (dispositivo médico con la marca CE).
La concentración del NO_2 del aire inhalado debe permanecer lo más baja posible.

Monitorización de la formación de dióxido de nitrógeno (NO_2):
Inmediatamente antes de la inicialización del paciente, se tiene que usar un procedimiento adecuado para purgar el sistema de NO_2. La concentración de NO_2 se debe mantener tan baja como sea posible y siempre < 0.5 ppm. Si el NO_2 es >0.5 ppm el sistema debe evaluarse por mal funcionamiento, el analizador de NO_2 debe ser recalibrado, y la dosis de VasoKINOX y/o FiO_2 debe ser reducido si es posible. Si hay un cambio inesperado en la concentración de VasoKINOX, el sistema de dispensación debe se evaluado por malfuncionamiento y el analizador debe ser recalibrado.

Durante el tratamiento;
Para la seguridad del paciente, los umbrales de alerta deberán ser
óxido nítrico $\pm$ 2 ppm de la dosis prescrita
NO_2: 1 ppm
FiO_2: $\pm$ 0,05
Si en algún momento la concentración de NO_2 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 espirado.

La presión de la bala de VasoKINOX debe visualizarse para permitir la sustitución rápida de una bala vacía, evitando así la interrupción brusca del tratamiento. Téngase siempre a mano las balas de recambio.

Monitorización de la formación de metahemoglobina:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se sabe que la actividad de la metahemoglobina reductasa es menor en los neonatos y recién nacidos que en los adultos. Los niveles de metahemoglobina deben ser medidos a la hora del inicio de la terapia con VasoKINOX, usando un analizador que permita distinguir entre la hemoglobina fetal y la metahemoglobina. Si es > 2.5%, la dosis de VasoKINOX debe disminuirse y se puede considerar la administración de reductores como el azul de metileno. Aunque no es normal que los niveles de metahemoglobina aumenten significativamente si el primer nivel es bajo, es prudente repetir las medidas de metahemoglobina cada uno o dos días.

En adultos bajo cirugía cardiaca, se deben medir los niveles de metahemoglobina al cabo de una hora de empezar la terapia con VasoKINOX. Si la fracción de metahemoglobina aumenta hasta niveles que potencialmente comprometan la entrega de oxígeno adecuada, la dosis de VasKINOX debe disminuir y debe considerarse la administración de medicamentos reductores tales como el azul de metileno

Límite de exposición del personal médico:
Las agencias Europeas de referencia responsables de la seguridad y la salud laboral recomienda los siguientes límites de exposición durante ocho horas:
- NO: 2 ppm (2.5 mg/m^3)
- NO_2: 0.5 ppm (0.964 mg/m^3)

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al óxido nítrico
- Neonatos que dependen de una comunicación derecha-izquierda o con un canal arterial izquierda-derecha “maligno”.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Retirada
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_2).
El deterioro de la oxigenación y la elevación de la PAP también puede ocurrir en pacientes que no responden a VasoKINOX.
La retirada del óxido nítrico inhalado debe ser progresiva y llevarse a cabo con precaución (ver la sección 4.2: Posología y forma de administración). Para aquellos pacientes tratados con óxido nítrico inhalado que deban ser trasladados a otro centro terapéutico, debe garantizarse la administración de óxido nítrico inhalado durante todo el desplazamiento.

Poblaciones de pacientes especiales
El óxido nítrico inhalado también se debe utilizar con precaución en pacientes con la función ventricular izquierda comprometida y con elevada línea de base pulmonar ocluida (PCWP) ya que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fallo cardíaco (por ejemplo, edema pulmonar).
El tratamiento con óxido nítrico inhalado podría agravar la insuficiencia cardiaca en una situación de derivación izquierda-derecha.
Esto es debido a una vasodilatación pulmonar no deseada causada por el óxido nítrico inhalado, dando como resultando un aumento mayor de la hiperperfusión pulmonar ya existente y por tanto potenciando un regreso al fallo. Por tal motivo, se recomienda que antes de la administración de óxido nítrico, se realice un cateterismo de la arteria pulmonar o un examen ecocardiológico de la hemodinamia central.

El óxido nítrico inhalado debe utilizarse con precaución en pacientes con cardiopatía compleja, donde la presión alta en la arteria pulmonar es importante para el mantenimiento de la circulación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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.

Respuesta inadecuada cuando se administra en caso de hipoxemia refractaria.
En neonatos tratados por hipoxemia refractaria, si la respuesta clínica se cree que es inadecuada a las 4-6 horas de haber empezado el tratamiento con NO, se deben considerar los tratamientos alternativos basados en circunstancias locales.

Producción de metahemoglobina:
Tras la inhalación, los principales componentes del óxido nítrico que se encuentran en la circulación sistémica son metahemoglobina y nitrato. La concentración de metahemoglobina en sangre debe monitorizarse en todos los pacientes.
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 preverse la administración de un agente reductor como el azul de metileno.

Formación del NO_2:
El NO_2 se forma rápido en mezclas de gases que contienen óxido nítrico y O_2, y el óxido nítrico puede causar por este motivo inflamación o daño en las vías respiratorias. La dosis de óxido nítrico debe reducirse si la concentración de dióxido de nitrógeno excede los límites descritos en la sección 4.2.

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 inhalaron 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.
En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente para formar derivados nitratados superiores que son tóxicos para el epitelio bronquial y la membrana alveolocapilar. El dióxido de nitrógeno (NO_2) 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_2. Su concentración permanece por debajo de 0,5 ppm cuando el óxido nítrico inhalado se administra 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_2 supera 1 ppm durante el tratamiento, deberá reducirse la dosis de óxido nítrico o de FiO_2. Ver sección 4.2. relativa a las recomendaciones para la monitorización del tratamiento de NO_2.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Es posible que los compuestos donantes de óxido nítrico, como el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, potencien el riesgo de desarrollar metahemoglobinemia.
El óxido nítrico se ha administrado con seguridad con dopamina, dobutamina, esteroides, surfactantes y ventilación de alta frecuencia.
Los resultados experimentales sugieren que el óxido nítrico y el dióxido de nitrógeno pueden reaccionar químicamente con el surfactante y/o 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, prilocaína).

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

Los datos disponibles sugieren efectos acumulativos del óxido nítrico inhalado y otros vasodilatadores que actúan a través de los sistemas de GMPc o AMPc (inhibidores de la fosfodiesterasa, prostaciclina, PGI2…), en los efectos de los vasodilatadores pulmonares y el rendimiento del ventrículo derecho.
Por tanto, la administración de óxido nítrico inhalado en combinación con estos medicamentos debe hacerse con precaución.

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. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos, o solo limitados, sobre el uso de óxido nítrico en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales son insuficientes en lo referente a toxicidad reproductiva. (ver sección 5.3).

No se recomienda VasoKINOX durante el embarazo

Lactancia

Se desconoce si el óxido nítrico/metabolitos se excretan en la leche humana.

La excreción de VasoKINOX en la leche no se ha estudiado en animales.

No se puede excluir el riesgo para recién nacidos/niños.

Debe tomarse una decisión acerca de si interrumpir la lactancia o interrumpir la terapia con VasoKINOX, teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el niño y las ventajas de la terapia para la mujer

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La interrupción brusca de la administración del óxido nítrico puede provocar efecto rebote. El efecto rebote es el efecto adverso mas común en asociación con el uso clínico de VasoKINOX. El efecto rebote puede verse al inicio así como mas tarde durante la terapia.

Lista tabulada de los efectos adversos

Las reacciones adversas publicadas se enumeran conforme a la frecuencia establecida en MeDRA (muy frecuentes (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a <1/10), no frecuente (≥ 1/1,000 a <1/100), raro (≥ 1/10,000 a < 1/1,000), muy raro (< 1/10,000), desconocido (no se puede estimar a partir de datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	No frecuentes	Raro	Muy raro	Desconocido
Alteraciones en sangre y sistema linfático	Trombocitopenia[a]	-	Metahemoglobinemia[a]	-	-	-
Alteraciones en sistema nervioso	-	-		-	-	Dolor de cabeza[c] Mareo[c]
Alteraciones cardíacas	-	-	-	-	-	Bradicardia[b] (tras interrupción brusca del tratamiento)
Alteraciones vasculares	-	Hypotensión[a,b,d]	-	-	-	-
Alteraciones respiratorias, torácias y mediastínicas	-	Atelactasia[a]	-	-	-	Hipoxia[b,d] Disnea[c] Molestia torácica[c] Garganta seca[c]

a: Identificado en ensayos clínicos
b: Identificado en experiencias Post-Comercialización
c: Identificado en experiencias Post-Comercialización, experiencias por personal sanitario tras exposiciones accidentales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

d: Datos Publicaciones de Seguridad Post-Comercialización (PSPC), efectos asociados a abstinencia aguda del medicamento, y/o fallos del sistema de dispensación. Se han descrito reacciones de rebote rápidas tales como intensificación de la vasoconstricción pulmonar, hipoxia después de una retirada brusca de la terapia con óxido nítrico inhalado, precipitación del colapso cardiovascular.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
La terapia con óxido nítrico puede provocar 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 del Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: http://www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Una sobredosis de VasoKINOX provoca un aumento de la concentración de metahemoglobina y NO_2. Una concentración elevada de NO_2 puede provocar lesiones pulmonares agudas y casos de edema pulmonar, habiéndose descrito casos de edema pulmonar tras la administración de concentraciones altas de óxido nítrico inhalado.

En caso de sobredosis accidental de un paciente debe hacerse lo siguiente:
- tratamiento sintomático de los trastornos respiratorios,
- en caso de metahemoglobinemia persistente a pesar de la disminución o interrupción del tratamiento, debe 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 una inhalación masiva debido a fugas accidentales deberá hacerse lo siguiente:
- observación médica durante al menos 24 horas
- en caso de que haya trastornos respiratorios debe administrarse tratamiento sintomático

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: OTROS FÁRMACOS PARA EL SISTEMA RESPIRATORIO
Código ATC: R07AX01.

Mecanismo de acción

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 CMP_C intraplaquetario podría ser el responsable de la inhibición de la agregación plaquetaria.

Efectos farmacodinámicos

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Eficacia clínica y seguridad

La administración de NO inhalado a los niños prematuros de edad gestacional menor de 34 semanas con insuficiencia respiratoria hipóxica no demostró ningún beneficio. Esto puede ser debido a las complicaciones relacionadas con la prematuridad.

El beneficio de la administración de NO inhalado en los recién nacidos $\geq$ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica se estableció en los ensayos clínicos aleatorios y controlados.

La eficiacia del óxido nítrico inhalado se ha investigado en los recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipóxica de diferentes etiologías. En el caso de los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente, la inhalación de NO mejora la oxigenación y reduce la necesidad de oxigenación a travé de la membrana extracorpórea.

Se realizó un meta-análisis basado en 14 ensayos aleatorios en recién nacidos a término y casi a término con insuficiencia respiratoria hipoxémica.

Hay un efecto significativo en la reducción del requisito para la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (riesgo relativo 0,63, intervalo de confianza del 95% (IC) 0,54, 0,75) (n=810).
Los parámetros de oxigenación se registraron en seis estudios incluidos el meta análisis. Después de 30 a 60 minutos de tratamiento, el índice de oxigenación es significativamente menor en el grupo ONi (diferencia de medias ponderadas -9,59; IC del 95%: -12,50, -6.68) (n=698), PaO_2 de 30 a 60 minutos después del tratamiento es significativamente mayor en el grupo ONi (diferencia de medias ponderadas 45,5 mmHg; IC del 95%: 34,7, 56,3) (n=699). La oxigenación mejora en aproximadamente el 50% de los lactantes que recibieron ONi (n=698).

La hipertensión pulmonar y el aumento de la resistencia vascular pulmonar se ven con frecuencia en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, con mayor frecuencia después del destete de bypass cardiopulmonar. Esto es debido a la vasoconstricción pulmonar causada probablemente por varios eventos, incluyendo una respuesta inflamatoria a la cirugía. El aumento de la resistencia vascular pulmonar puede conducir a insuficiencia ventricular derecha. Es bien establecido que el óxido nítrico inhalado reduce la resistencia vascular pulmonar y atenúa la presión de la arteria pulmonar aumentada, lo que puede conducir a un aumento de la fracción de eyección ventricular derecha, Estos efectos conducen a la estabilización hemodinámica y oxigenación mejorada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El óxido nítrico inhalado se difunde a través de una ruta sistémica. La parte mayor 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 la desoxihemoglobina para formar un compuesto intermediario, 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 de nitrógeno 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, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La disposición de la Metahemoglobina ha sido investigada como una función de la concentración de tiempo y de concentración de exposición del óxido nítrico en los recién nacidos 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 placebo y en los grupos de 5 ppm y 20 ppm de NO, pero alcanzaron aproximadamente el 5% en el grupo de 80 ppm de NO. Niveles de metahemoglobina > 7% se alcanzaron sólo en los pacientes que recibieron 80 ppm, en el que comprendían 35% del grupo. El tiempo medio para llegar al pico de metahemoglobina fue de 10 $\pm$ 9 (SD) horas (mediana, 8 horas) en estos 13 pacientes; pero un paciente no excedió de 7% hasta 40 horas

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los principales efectos tóxicos observados en estudios de seguridad no clínicos son alteraciones de la función pulmonar asociadas a metahemoglobina, este último es un biomarcador de la toxicidad del óxido nítrico. En ausencia de estudios formales de correlación farmacocinéticas, las comparaciones entre especies no permiten estimar márgenes de seguridad.

El tratamiento con 100 ppm de óxido nítrico en ratas recién nacidas/jóvenes desde el día 2 hasta el día 29 de vida no ha demostrado ninguna toxicidad en relación con el desarrollo posnatal, incluida la capacidad reproductiva. No se han realizado estudios adicionales de toxicidad reproductiva.

Una batería de pruebas de genotoxidad ha demostrado el potencial mutagénico del óxido nítrico en algunos sistemas *in vitro,* debido principalmente a los peroxinitratos y especies relativas de oxígeno generadas por oxidación de óxido nítrico. No se ha observado efecto clastogénico *in vivo*.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

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 utilizarse con sistemas de administración de óxido nítrico incluyen el polietileno (PE) y el polipropileno (PP).

En presencia de oxigeno, el NO rápidamente forma NO_2, ver sección 4.5

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Está prohibido construir un circuito de suministro de óxido nítrico que comprenda una instalación central con balas almacenadas de forma centralizada y tuberías y conexiones fijas junto a la cama del paciente.
Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su almacenamiento.

Almacenamiento en el departamento de farmacia
Las balas deben conservarse en una sala limpia, bien ventilada y cerrada reservada para el almacenamiento de los gases para uso médico. Se reservará una zona específica de esta sala para almacenar las balas de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

VasoKINOX. Estas deben estar protegidas 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
La bala debe instalarse en una zona equipada con los aparatos adecuados para mantener una posición vertical. La bala debe protegerse para evitar su rotura o caída, y mantenerse alejada de cualquier fuente de calor o ignición, y de materiales oxidantes o combustibles y de la humedad.

Transporte de la bala
Las balas 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, las balas deben sujetarse firmemente para 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 envase

Las balas tienen una capacidad de 5 litros, 11 litros y 20 litros llenadas a 200 bares de presión.
Las balas de aleación de aluminio están pintadas en blanco con una franja verde mar en la parte superior.
Están equipadas con una válvula de presión residual de acero inoxidable con conector de salida específico.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para evitar accidentes, deben cumplirse estrictamente las siguientes instrucciones:
- Comprobar que el equipo funciona correctamente antes de utilizarlo.
- Sujetar firmemente las balas utilizando cadenas o ganchos en su soporte para evitar caídas accidentales
- Nunca abrir una válvula bruscamente: abrirla en sentido contrario de las agujas del reloj, despacio y completamente, luego girar la vávula un cuarto en sentido de las agujas del reloj.
- No manipular una bala cuya válvula no esté protegida por una tulipa y un sistema de protección
- Usar un conector ISO 5145 (2004) específico: n° 29 específico NO/N_2 (100 ppm< NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- Debe usarse un regulador de presión que admita una presión al menos igual al 1.5 de la presión máxima de servicio (200 bar) de la bala
- Con cada uso nuevo, purgue el reductor / fluxímetro de presión mediante la mezcla de óxido nítrico / nitrógeno
- No intentar reparar una válvula defectuosa
- No apretar el reductor / fluxímetro de presión con una llave, ya que se puede aplastar el sello y dañar el dispositivo de administración
- Evacuar el gas exhalado (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 (ver la sección 4.2: Posología y forma de administración)

Se prohíbe la instalación de un sistema de tuberías de óxido nítrico con una estación de suministro de balas de gas, red fija y unidades de terminal.

Instrucciones para la eliminación de la bala:
Cuando la bala esté vacía no lo tire. Las balas vacías serán recogidas por el proveedor

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AIR LIQUIDE S*anté* INTERNATIONAL
75 Quai d'Orsay
75007 PARIS Cedex 07
FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Número de autorización: 69773

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

Fecha de primera autorización: Mayo/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2025

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios