



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 3664

BUENOS AIRES, 08 MAY 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010025-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma AIR LIQUIDE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KINOX / OXIDO NITRICO, Forma farmacéutica: GAS MEDICINAL, aprobada por Certificado N° 56.426.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposiciones Nros.: 5904/96 y 5755/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Re.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 3664

Que a fojas 111 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada KINOX / OXIDO NITRICO, Forma farmacéutica: GAS MEDICINAL, aprobada por Certificado N° 56.426 y Disposición N° 6085/11, propiedad de la firma AIR LIQUIDE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 96 a 110.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6085/11 los prospectos autorizados por las fojas 96 a 100, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° **3664**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.426 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010025-14-9

DISPOSICIÓN N° **3664**

Jfs

R.L.

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3664** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.426 y de acuerdo a lo solicitado por la firma AIR LIQUIDE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KINOX / OXIDO NITRICO, Forma farmacéutica: GAS MEDICINAL.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6085/11.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005388-10-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6085/11.	Prospectos de fs. 96 a 110, corresponde desglosar de fs. 96 a 100.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma AIR LIQUIDE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

RF



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Autorización Nº 56.426 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
08 MAY 2015 días....., del mes de.....

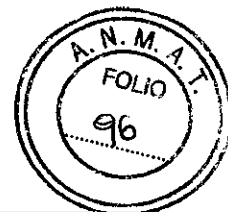
Expediente Nº 1-0047-0000-010025-14-9

DISPOSICIÓN Nº **3664**

Jfs

hp
-
h

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



3664

08 MAY 2015



PROSPECTO KINOX 450 ppm

(Según disposición ANMAT n 5904/96 (con modif. Disp. N 4538/1997 y 5879/2005)

- **Lea detenidamente todo el prospecto antes de utilizar este medicamento.**
- **Conserve este prospecto ya que puede volver a utilizarlo.**

1.1.- Nombre Comercial: KINOX 450 ppm

1.2.- Código Internacional ATC: R07AX01. Nombre genérico: Oxido Nítrico ó Monóxido de Nitrógeno.

1.3.- Forma Farmacéutica: Mezcla medicinal gaseosa que contiene oxido nítrico medicinal gaseoso 450 ppm mol/mol (principio activo) en nitrógeno medicinal gaseoso.

1.4.- Industria: Farmacéutica

1.5.- Condición de venta: El empleo y dosificación debe estar prescripto y controlado por un médico.

1.5.1.- Cilindros (B5) de 5 litros de capacidad, conteniendo la mezcla gaseosa descrita en el punto 1.3.-

1.5.2.- Cilindros (B20) de 20 litros de capacidad, conteniendo la mezcla gaseosa descrita en el punto 1.3.-

1.6.- Fórmula: oxido nítrico gaseoso 450 ppm mol/mol en nitrógeno.

1.7.- FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

1.7.1.- Principio Activo: Monóxido de Nitrógeno (oxido nítrico) 450 ppm mol/mol

1.7.2.- Un Cilindro de 5 litros llenado a 200 bar de presión aporta 0.94 m³ de gas bajo una presión de 1 bar a 15° C.

1.7.3.- Un Cilindro de 20 litros llenado a 200 bar de presión aporta 3.8 m³ de gas bajo una presión de 1 bar a 15° C.

1.7.4.- Excipiente: Nitrógeno.

1.8.- FORMA FARMACÉUTICA

1.8.1. Gas medicinal comprimido

1.9.- ACCIÓN TERAPÉUTICA

1.9.1.- INDICACIONES MÉDICAS

KINOX está indicado en asociación con la ventilación asistida y al tratamiento convencional de los recién nacidos en edad gestacional de al menos 34 semanas, que presenten una insuficiencia respiratoria hipoxémica asociada con signos clínicos ó eco cardiográficos de hipertensión arterial pulmonar, a fin de mejorar la oxigenación y evitar el recurso de la oxigenación por circulación extracorporea.

KINOX está indicado para el tratamiento de picos hipertensivos arteriales pulmonares peri y post operatorios en el marco de cirugías cardíacas en adultos y recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de edad entre 0 y 17 años con el objetivo de disminuir la presión arterial pulmonar de manera selectiva y mejorar de esta manera la función ventricular derecha y la oxigenación de los tejidos.

KINOX está disponible sólo bajo prescripción médica y sólo para uso hospitalario.

1.9.2. Propiedad Farmacodinámicas

El monóxido de nitrógeno es producido en forma endógena por muchas células del organismo, entre ellas endoteliales vasculares. Induce la relajación de la musculatura lisa vascular provocando una vasodilatación y se une al hierro hemínico de la guanilato-ciclasa citosólica, activando la guanilato-ciclasa y aumentando las concentraciones intracelulares de guanosina 3', 5'-monofosfato cíclico. Un aumento del GMP cíclico plaquetario puede ser la causa de una inhibición de la agregación plaquetaria.

Administrado por vía inhalatoria, el monóxido de nitrógeno ejerce una acción selectiva en la circulación arterial pulmonar, por su corta vida útil relacionada con su rápida inactividad por la hemoglobina circulante en los alrededores de su punto de difusión a través de la barrera alveolo-capilar.

KINOX tiene como efecto la disminución de la resistencia vascular pulmonar y puede ser eficaz solamente si existe vasoconstricción previa en la zona ventilada del pulmón. Mejora la oxigenación arterial induciendo una redistribución del caudal sanguíneo pulmonar de las zonas no ventiladas del pulmón que presentan una relación ventilación/perfusión (V/Q) baja en las zonas ventiladas y disminuyendo en consecuencia el efecto shunt. El efecto del monóxido de nitrógeno depende del reclutamiento alveolar.

Fue demostrado en ensayos clínicos randomizados controlados, el beneficio de la administración por vía inhalatoria del monóxido de nitrógeno en recién nacidos a término o a prematuros próximos a su término o a prematuros próximos a su término (≥ 34 semanas de gestación) con insuficiencia respiratoria e hipoxemia. No ha sido demostrado el beneficio de la administración de monóxido de nitrógeno por inhalación en recién nacidos prematuros cuya edad de gestación sea inferior a 34 semanas, tal vez debido a complicaciones propias de la edad prematura.

Los distintos estudios clínicos realizados en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda demuestran un efecto transitorio del monóxido de nitrógeno inhalado por la oxigenación arterial sin consecuencia clínica a lo largo del periodo de ventilación mecánica, periodo de permanencia en reanimación o muerte.

2.0.- FARMACOCINÉTICA

El óxido nítrico inhalado se difunde a través de una ruta sistémica. La mayor parte cruza la membrana alveolo-capilar y se combina con la hemoglobina presentando una saturación de oxígeno de entre el 60% y el 100%. Con dicha 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, la 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 lo

24

m

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.

3.0.- POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN

3.1. - POSOLOGÍA:

La posología se determinará según el estado clínico del paciente. Deberá aplicarse el principio de la dosis eficaz más pequeña como regla básica para limitar los efectos tóxicos relacionados con la administración del monóxido de nitrógeno.

3.1.1. – Hipertensión arterial pulmonar persistente en recién nacidos (HTAPRN)

La prescripción del monóxido de nitrógeno en neonatología debe ser supervisada por un médico con experiencia en cuidados intensivos neonatales. La prescripción se limitará a servicios de neonatología en los que se haya realizado una formación en el uso adecuada del monóxido de nitrógeno.

KINOX debe ser administrado únicamente bajo prescripción de un médico especialista en neonatología. Para una óptima acción del monóxido de nitrógeno por vía inhalatoria, conviene asegurarse el óptimo reclutamiento alveolar (graduación de presión/volumen circulante uso de tensioactivos, ventilación de alta frecuencia y ventilación con presión positiva al final de la exposición).

La dosis inicial recomendada es de 20 ppm. Dicha dosis se irá disminuyendo en tramos sucesivos hasta alcanzar los 5 ppm., de ser posible dentro de las 4 a 24 horas posteriores al comienzo del tratamiento, si la oxigenación arterial permanece satisfactoria. Se mantendrá la dosis en 5 ppm hasta que la FIO_2 (fracción de oxígeno en el aire inspirado) necesaria para garantizar una oxigenación arterial satisfactoria sea inferior a 0,60.

La duración del tratamiento en esta situación es variable, pero en la mayoría de los casos no excede los 4 días.

Deberá efectuarse una prueba de interrupción, ni bien parezca conveniente. Si luego de los 4 días de tratamiento resulta imposible interrumpir el tratamiento, se deberá proceder a realizar investigaciones complementarias.

En los prematuros de menos de 34 semanas de gestación no se ha establecido estudios de eficacia y seguridad.

La dosis se disminuirá progresivamente en 1ppm a intervalos de 30 minutos a una hora. Cuando pueda mantenerse una oxigenación satisfactoria con una pequeña dosis de 1 ppm, la FiO_2 aumentará en 10% y podrá interrumpirse la administración del monóxido de nitrógeno. Si la oxigenación arterial se redujera en más de 20 %, deberá volver a administrarse monóxido de nitrógeno en la dosis de 5 ppm y solo podrá efectuarse una nueva tentativa de interrupción luego de 12 a 24 horas.

3.1.2. – Hipertensión arterial pulmonar en cirugías cardíacas.

La prescripción del monóxido de nitrógeno debe ser supervisada por un médico con experiencia en cuidados intensivos y especializado en terapia intensiva o anestésica con experiencia en el marco de las cirugías cardíacas y de tórax. La prescripción se limitará a servicios de reanimación y terapia intensiva en los que deberá realizarse la capacitación del personal de salud para la utilización de un sistema de administración de monóxido de nitrógeno. KINOX debe ser administrado únicamente bajo prescripción de médicos especializados en terapia intensiva o anestésica.

Se recurrirá a kinox luego de haber utilizado al máximo otros métodos convencionales. El tratamiento con KINOX puede ser

utilizado antes, durante o después de la cirugía si se necesita disminuir la presión pulmonar. En ensayos clínicos, se ha utilizado el monóxido de nitrógeno inhalado como complemento de terapias convencionales utilizadas en peri-operatorios que incluyan inotrópicos y vasoactivos. KINOX debe ser administrarse bajo control estricto del estado hemodinámico, de la presión pulmonar y la oxigenación sanguínea del paciente.

El tratamiento puede iniciarse con una dosis de 20 ppm que se irá reduciendo en función de la respuesta clínica hasta descubrir la dosis mínima eficaz que se sitúa entre 2 y 20 ppm. En adultos, si el efecto clínico obtenido no es suficiente, puede aumentarse la dosis hasta 40 ppm intentando disminuirla cuando las condiciones hemodinámicas y la oxigenación arterial sistémica lo permitan.

Los efectos del tratamiento con monóxido de nitrógeno son rápidos, se observan la disminución de presión arterial pulmonar y la mejora en la oxigenación dentro de los 5 a 20 minutos siguientes al inicio de la administración.

El tratamiento no debe continuarse si no se observan efectos fisiológicos satisfactorios luego de un tratamiento de 30 minutos.

Interrupción: las tentativas para interrumpir el tratamiento con NO inhalatorio deben comenzar ni bien el estado hemodinámico se establezca y en forma conjunta con el de la asistencia respiratoria y tratamiento inotrópico. El tratamiento con KINOX debe interrumpirse en forma progresiva y por etapas bajo estricto control de la presión arterial pulmonar. Deberá disminuirse la administración hasta una dosis de 1 ppm que se mantendrá durante 30 minutos controlando la presión arterial pulmonar antes de su interrupción. La interrupción deberá intentarse al menos cada 12 horas cuando el estado clínico del paciente es estable con una dosis pequeña de KINOX. La interrupción súbita expone al paciente al riesgo de un aumento brusco de la presión arterial pulmonar y una desestabilización del estado hemodinámico (efecto rebote). En caso de efecto rebote, deberá administrarse nuevamente KINOX desde la dosis inicial de 5 ppm y se intentará nuevamente su interrupción de 12 a 24 horas.

3.2. MODO DE ADMINISTRACIÓN

El monóxido de nitrógeno se administra por ventilación luego de diluirse en una mezcla aire/oxígeno. Deberá prescribirse la administración intra-traqueal para evitar riesgo de lesiones locales al entrar en contacto con mucosas.

Antes del comienzo de la administración del monóxido de nitrógeno al paciente, es necesario verificar correctamente la regulación del sistema de administración y que corresponden a la concentración del cilindro del gas instalada para ser utilizado.

El sistema de administración del monóxido de nitrógeno debe permitir inhalar una concentración estable de monóxido de nitrógeno, sea cual fuere el respirador utilizado. Además, es conveniente asegurarse de que haya un tiempo de contacto mínimo entre el monóxido de nitrógeno y el oxígeno en el circuito respiratorio a fin de limitar el riesgo de formación de derivados por oxidación tóxica del gas inspirado.

Con respiradores de caudal continuo (convencionales o de alta frecuencia oscilatoria) recomendados en neonatología, podrá administrarse KINOX con un caudal continuo a nivel de la rama de inspiración, y en todos los casos lo más cercano posible al paciente. Con respiradores de caudal discontinuo, el sistema de administración del óxido nítrico deberá prever la posibilidad de picos de concentración del monóxido de nitrógeno. Se recomienda la administración secuencial sincronizada en fase inspiratoria para evitar picos de concentración de monóxido de nitrógeno y un efecto bolo inducido por administración continua de monóxido de nitrógeno.

Durante la aspiración, en el traslado del paciente o durante la aplicación de masajes cardíacos, la administración de monóxido de nitrógeno inhalado en la ventilación manual deberá realizarse para mantener los objetivos del tratamiento en la ventilación artificial.

9

7

3664



En el caso de trasladar a pacientes tratados con monóxido de nitrógeno hacia otro centro hospitalario convendrá asegurarse que se conserve una administración continua del monóxido de nitrógeno inhalatorio durante dicho traslado.

El personal hospitalario deberá ser capacitado antes de administrar KINOX para el uso del sistema de administración y las modalidades de control del tratamiento.

3.3.-DURACIÓN E INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Interrupción del tratamiento:

No deberá interrumpirse bruscamente la administración de KINOX, porque se corren riesgos de aumentar la presión arterial pulmonar (PAP) y lo disminuir la oxigenación arterial (PaO_2) por efecto rebote. Puede también producirse una disminución de la oxigenación y un aumento de la PAP en recién nacidos en los que no se haya observado respuesta clínica al administrar KINOX. La interrupción en la administración por inhalación de monóxido de nitrógeno debe ser progresiva y efectuarse con precaución (ver ítem Posología y modo de administración). En el caso de traslados de los pacientes tratados con monóxido de nitrógeno inhalatoria hacia otro centro de salud, convendrá brindar una administración continua durante todo el trayecto del traslado.

En caso de comunicación interventricular o interauricular, la inhalación de KINOX provoca acentuación del shunt izquierda-derecha por efecto vasodilatador pulmonar del monóxido de nitrógeno. El aumento del caudal sanguíneo pulmonar resultante puede provocar deficiencia ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardíaca y en lactantes. Por consiguiente, se recomienda practicar un cateterismo de la arteria pulmonar o una ecografía cardíaca antes de administrar el monóxido de nitrógeno.

3.4.- CONTROL DEL TRATAMIENTO

En las mezclas gaseosas que contienen monóxido de nitrógeno y oxígeno (O_2) se forma rápidamente dióxido de nitrógeno (NO_2), y puede provocar una reacción inflamatoria y lesiones en las vías respiratorias. Deberán medirse las concentraciones inspiradas de monóxido de nitrógeno y de dióxido de nitrógeno continuamente en el circuito de inspiración próximo al paciente por medio de un equipo monitor específico con aprobación ANMAT. La concentración de NO_2 en el aire inspirado deberá permanecer lo más baja posible.

Para la seguridad del paciente, durante el tratamiento se deben setear los siguientes umbrales de alerta en el monitor:

Óxido Nítrico: ± 2 ppm de la dosis prescrita.

Dióxido de Nitrógeno, NO_2 Máximo 1 ppm.

Si en cualquier momento la concentración excede 1 ppm, la dosis de óxido nítrico debe ser inmediatamente reducida.

Inmediatamente luego del inicio de la administración, si la concentración de NO_2 supera los 0.5 ppm, deberán reducirse lo más posible las dosis de monóxido de nitrógeno y/o la FiO_2 , luego de haber descartado una eventual falla del sistema de administración.

En el caso de respiradores volumétricos de caudal discontinuo, el control con espirometría permite detectar aumentos considerables del caudal de KINOX, si aparece una diferencia entre el volumen inflado y el volumen expirado.

La presión del cilindro KINOX deberá poder visualizarse con el fin de prever un rápido reemplazo del cilindro vacío para evitar de este modo interrumpir bruscamente el tratamiento; deberá haber siempre cilindros de recambio cerca y en forma disponible.

3.5 DOSIS MÍNIMA Y MÁXIMA

El rango terapéutico recomendado es de 2 ppm a 20 ppm; esta última dosis es recomendada como dosis máxima (20 ppm).

En adultos, si el efecto clínico obtenido no es suficiente, puede aumentarse la dosis hasta 40 ppm intentando disminuirla cuando las condiciones hemodinámicas y la oxigenación arterial sistémica lo permitan.

4.0 CONTRAINDICACIONES

4.1.1.-Neonatos que dependen de una comunicación intracardíaca derecha-izquierda, ó que padecen un canal arterial izquierdo-derecho "maligno".

4.1.2.-Neonatos con déficit de G6PD.

5.0.- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

No se recomienda administrar KINOX en caso de deficiencia ventricular izquierda.

La hipertensión arterial pulmonar debido a hiperflujo no corresponde a una indicación para el tratamiento con monóxido de nitrógeno.

En recién nacidos tratados por hipoxemia refractaria, si el cuadro empeora sin respuesta con la administración de monóxido de nitrógeno o si la respuesta clínica es insuficiente luego de 4 a 6 horas de iniciado el tratamiento, convendrá iniciar, en función de la situación y cuando sea posible, una oxigenación por circulación extra corporal. En los ensayos clínicos, no se ha podido demostrar la eficiencia del NO inhalado en recién nacidos con hernia de diafragma congénita.

Límite de exposición por parte del personal de la salud en el lugar de trabajo:

El valor límite de exposición media al óxido nítrico en lugares de trabajo se establece en 25 ppm (es decir 30 mg/m^3) para 8 horas de exposición. El valor límite de exposición (VLE) al dióxido de nitrógeno (NO_2) es de 2 ppm (4 mg/m^3). Es conveniente medir regularmente la concentración atmosférica de óxido nítrico en lugares de utilización.

5.1.- *Formación de metahemoglobina:* Luego de inhalar, los compuestos terminales del óxido nítrico encontrados en la circulación sistémica son, principalmente, la metahemoglobina y el nitrato. Las concentraciones de metahemoglobina en sangre deben controlarse en todos los pacientes. Aunque no es frecuente un aumento significativo de la metahemoglobina si su porcentual inicial es bajo, deberá efectuarse un dosaje de hemato globinemia antes del tratamiento, luego en forma regular en el transcurso de la administración. Si el índice de metahemoglobina es superior a 2,5% deberá reducirse la dosis de monóxido de nitrógeno. Si el mayor al 5%, deberá suspenderse su administración. Deberá considerarse administrar un agente reductor tal como azul de metileno.

5.2.- *Control de la hemostasia:* Se recomienda controlar regularmente la hemostasia con medición del tiempo de sangrado en el transcurso de la administración de óxido nítrico durante más de 24 horas en pacientes con anomalías funcionales o numéricas de plaquetas, con déficit en factor de la coagulación o con un tratamiento anticoagulante. En animales, se ha demostrado que el óxido nítrico puede interferir en la hemostasia y provocar una prolongación del tiempo de sangrado. Los datos disponibles en seres humanos adultos son contradictorios y no permiten llegar a conclusiones formales.

6.- Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

6.1.-En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente para formar derivados nitrados superiores de oxidación tóxicos para la mucosa bronquial y la membrana alveolo-capilar. El principal compuesto que se forma es el dióxido de nitrógeno (NO_2). La velocidad de oxidación del óxido nítrico en NO_2 es proporcional a la concentración inicial de óxido nítrico y de oxígeno en el aire inhalado, así como al período de contacto entre el óxido nítrico y el oxígeno. Al momento de administrar por vía de inhalación óxido

nitrógeno la concentración de NO_2 permanece inferior a 0,5 ppm a dosis inferiores a 20 ppm y si se respetan las modalidades tendientes a disminuir el período de contacto del oxígeno y el óxido nítrico. Si la concentración de NO_2 excede 1 ppm, la dosis de óxido nítrico deberá reducirse

6.2.- Es posible que los productos dadores de monóxido de nitrógeno, tales como el nitrato de sodio y la nitroglicerina, potencien el riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. Los resultados experimentales sugieren que el óxido nítrico, así como el dióxido de nitrógeno, pueden reaccionar químicamente con el agente de superficie (tenso activo) y /o las proteínas del mismo sin consecuencia clínica determinada.

6.3.-El riesgo de formación de metahemoglobina aumenta al administrarse concomitantemente el óxido nítrico con medicamentos metahemoglobinisantes (ej: nitratos alquilados sulfamidas y proclocaína).

Los datos disponibles parecen indicar efectos por adición del monóxido de nitrógeno inhalado y otros vasodilatadores que actúan en los sistemas GMPc y AMPc (inhibidores de fosfodiesterasa, protaciclina, PGI_2 , etc) en la presión arterial pulmonar y la función ventricular derecha. Estos productos deben utilizarse con prudencia en el transcurso de tratamientos con monóxido de nitrógeno inhalado.

6.4.- Se sugirió una posible sinergia entre los efectos anti-agregantes plaquetarios del óxido nítrico y la prostaciclina y análogos por datos experimentales.

6.5 Incompatibilidad. Utilizar materiales compatibles con monóxido de nitrógeno. Todos los equipos, incluidas las conexiones, flexibles y circuitos, utilizados para administrar monóxido de nitrógeno deben ser fabricados con materiales compatibles con dicho gas. Entre los materiales metálicos, solamente es recomendado el acero inoxidable. Los polímeros testeados que pueden utilizarse en estos sistemas de administración de monóxido de nitrógeno incluyen el PE (polietileno) y el PP(polipropileno).

6.7.-EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo: No se conocen alteraciones causadas por la administración de kinox® durante el embarazo. Los datos experimentales disponibles en animales son insuficientes. No se conocen riesgos potenciales en humanos.

Lactancia: No se ha observado transmisión de KINOX por la leche materna, y no ha sido estudiado en animales. Es conveniente evitar la exposición al monóxido de nitrógeno durante el embarazo o lactancia.

7.0.- Manipulación de cilindros con óxido nítrico: Para evitar accidentes deben cumplirse estrictamente las siguientes condiciones:

- Verificar el buen estado del material y equipo antes de su utilización.
- Sujetar firmemente los cilindros dentro del carro de uso utilizando cadenas de sujeción y ganchos, a fin de evitar caídas inesperadas ó accidentes.
- Nunca abrir la válvula del cilindro bruscamente. Abrirla despacio y en su totalidad en sentido anti horario y luego girar un cuarto de vuelta en sentido horario.
- No manipular un cilindro cuya válvula no esté protegida por un capuchón ó tulipa.
- Utilizar un reductor/flujímetro de presión específico: Conector ISO 5145 (2004) № 29 específico NO/N_2 (100 ppm \leq $\text{NO} \leq$ 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR.

- Utilice un regulador de presión que pueda admitir una presión al menos equivalente a 1,5 veces la presión máxima del suministro (200 bares) del cilindro.
- Con cada nuevo uso, purgar el reductor/flujímetro de presión mediante la mezcla de óxido nítrico /nitrógeno.
- No intentar nunca reparar una válvula defectuosa.
- No ajustar el reductor/ flujímetro de presión con una llave ó pinza, ya que se puede aplastar el sello y dañar el dispositivo de administración.
- Evacuar el gas exhalado por la parte trasera (evitando zonas en las que se pueda acumular). Antes de su uso, debe garantizarse que la habitación tenga un sistema de ventilación adecuado para la evacuación de gases en caso de accidente ó fuga.
- Puesto que el óxido nítrico es incoloro e inodoro, es recomendable utilizar un sistema de detección en todas las salas en las que se vaya a utilizar ó almacenar.

8.0.- REACCIONES ADVERSAS.

Trastornos hematológicas y del sistema linfático:

Metahemoglobinemia:

Los recién nacidos poseen una reducida actividad de la MetaHemoglobino-reductasa y están expuestos por tal motivo a riesgos mayores de desarrollar una metahemoglobinemia. Se observó una aparición de metahemoglobinemia > 5% a pesar de administrar concentraciones apropiadas de óxido nítrico. El riesgo de metahemoglobinemia aumentará en caso de presencia de déficit de G6PD y de metahemoglobina reductasa.

Inhibición en la agregación plaquetaria:

Existe la posibilidad de aumentar el tiempo de sangrado por inhibición de agregación plaquetaria.

Trastorno cardiovasculares:

Efecto rebote

Se observaron efectos rebote, con aumento de la vasoconstricción pulmonar e hipoxemia, luego de interrumpir bruscamente un tratamiento inhalatoria de monóxido de nitrógeno, provocando rápidamente colapso cardiovascular. Deberá recomenzarse el tratamiento con monóxido de nitrógeno y/o aumentar el FiO_2 .

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Reacción inflamatoria y la enfermedad reactiva de las vías aéreas:

El dióxido de nitrógeno (NO_2) se forma rápidamente en las mezclas gaseosas que contengan monóxido de nitrógeno y oxígeno (O_2) y puede provocar una reacción inflamatoria y lesiones en las vías respiratorias. Por datos brindados en animales se observó que se acrecienta la sensibilidad a infecciones en las vías respiratorias cuando están expuestas a bajos índices de NO_2 .

9.0.- SOBRE DOSIFICACIÓN

9.1.- La sobredosis de óxido nítrico provoca aumento de los índices de metahemoglobina y de dióxido de nitrógeno. A alta concentración, el dióxido de nitrógeno puede provocar lesiones pulmonares agudas y se han detectado casos de edema pulmonar luego de la administración con altas concentraciones de monóxido de nitrógeno por vía inhalatoria

9.2.- En caso de sobredosis accidental se deberá hacer lo siguiente:

3664

9.2.1.- Tratamiento sintomático de dificultades respiratorias

9.2.2.-En el caso de metahemoglobinemia persistente a pesar de la disminución ó interrupción del tratamiento, deberá considerarse una inyección intravenosa de vitamina C ó de azul de metileno ó una transfusión de sangre, dependiendo del estado clínico del paciente.

9.3.-En caso de inhalación masiva debido a fuga accidental deberá hacerse lo siguiente:

9.3.1.-Observación médica durante al menos las 24 horas siguientes.

9.3.2.-Tratamiento de las manifestaciones pulmonares de lesión.

10. Datos de seguridad preclínica:

Los estudios de toxicidad por administración única demostraron que la inhalación de 1000 ppm en ratas durante 30 minutos y de 320 ppm en ratones durante 8 horas provocó la mortalidad del 50% de los animales.

Los estudios de toxicidad luego de administración reiterada de NO demostraron signos funcionales pulmonares asociados a una metahemoglobinemia que constituye un marcador biológico de toxicidad para el NO. Por otra parte, la inhalación de 10 ppm de NO, 2 horas diarias, 5 días de 7 durante 5 a 30 semanas provoca la aparición de enfisema en ratones.

No se produjeron muertes en ratones después de la exposición de 10 ppm durante un periodo de 6,5 meses o de 2,4 ppm durante toda su vida.

El nivel sin efecto adverso observable en ratas luego de exposición de 6 horas diarias durante un periodo de 27 días (del 2° día luego del nacimiento hasta la interrupción) ha sido de 100 ppm. En este estudio la exposición de ratas recién nacidas/jóvenes y adultas a 100 ppm de monóxido de nitrógeno no demostró toxicidad en desarrollo postnatal ni sobre sus cualidades reproductivas.

No se ha llevado a cabo estudios sobre funciones reproductivas. Se han realizado diversos estudios del potencial mutágeno del monóxido de nitrógeno. Se reveló un efecto mutágeno en ciertas pruebas in vitro pero no efectos clastogénicos in vivo. Las propiedades mutagénicas para dicho gas, parecen estar relacionadas en parte con los peroxinitritos y con la desaminación oxidativa del ácido desoxiribonucleico causada por el NO en las células tratadas.

El monóxido de nitrógeno es genotóxico en cierto tipos de estudios. Se observó una leve incidencia de adenocarcinoma uterino en ratas luego de una exposición diaria a las dosis indicadas en humanos durante dos años y fue considerada como relacionada con tratamiento

11.0.- PRESENTACIÓN, CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO.

11.1. PRESENTACIÓN: el oxido nítrico se dispone en dos opciones de envases, cilindros ó reservas:

11.1.1.-Cilindro de aleación de aluminio de 5 litros (cuerpo pintado de blanco, ojiva pintada de azul aguamarina), llenado a presión de 200 bar a 15° C, equipado con una válvula de acero inoxidable de presión residual con una válvula específica ISO 5145 (2004) tipo conector a toma.

11.1.2.-Cilindro de aleación de aluminio de 20 litros (cuerpo pintado de blanco, ojiva pintada de azul aguamarina), llenado a presión de 200 bar a 15° C, equipado con una válvula de acero inoxidable de presión residual con una válvula específica ISO 5145 (2004) tipo conector a toma.

11.2.- CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO.

- Manténgase KINOX fuera del alcance y la vista de niños.
- El cilindro debe protegerse para evitar su rotura ó caída, y mantenerse alejado de cualquier fuente de calor ó ignición, y de materiales oxidantes ó combustibles y de la humedad a temperaturas de entre -10° C y +50° C
- Los cilindros deben ajustarse firmemente y mantenerlos en forma vertical.
- Los cilindros deben conservarse en áreas bien ventiladas.
- No utilice oxido nítrico para inhalación en cilindros, después de la fecha de vencimiento.
- No se permite instalar circuitos de aducción de monóxido de nitrógeno por medio de instalaciones centralizadas de cilindros, con canalizaciones fijas y tomas a la cama del paciente.

Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247. Hospital Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud de la Nación
Certificado ANMAT 56426

Titular de la autorización de comercialización y fabricante
AIR LIQUIDE SANTÉ INTERNATIONAL
75, Quai d'Orsay, 75007, Paris, Republica Francesa.

Responsable de fabricación
AIR LIQUIDE SANTÉ FRANCE Les Petits Carreaux, 2 Avenue du Lys,
94380 Bonneuil Sur Mame, Republica Francesa

Empresa importadora:
AIR LIQUIDE ARGENTINA SA Domicilio legal: Uruguay 1037, 7° Piso. CABA.
Domicilio Real: Monseñor Bufano 4550, La Tablada, Partido de la Matanza, Pcia Bs. As.
Director Técnico: Mariano Pascualini MP 19675

Atención de usuarios:
Fondo de la Legua 936 1 piso. B1649EDO - Martinez - Pcia. Buenos Aires
Tel.: (54-11) 4006-3900
e-mail: gases.terapeuticos@airliquide.com

Condiciones de prescripción: únicamente bajo prescripción médica

M