

VasoKINOX™

Keep



with life*

* Mantener la vida



HIPERTENSIÓN PULMONAR AGUDA

- **Definición de la hipertensión arterial pulmonar aguda severa (HTAP):**

- La hipertensión pulmonar aguda se considera severa si:

mPAP > 50 mm Hg¹

mPAP: presión arterial pulmonar media

$\frac{\text{mPAP}}{\text{mSAP}} > 50\%²$

mSAP: presión arterial sistémica media

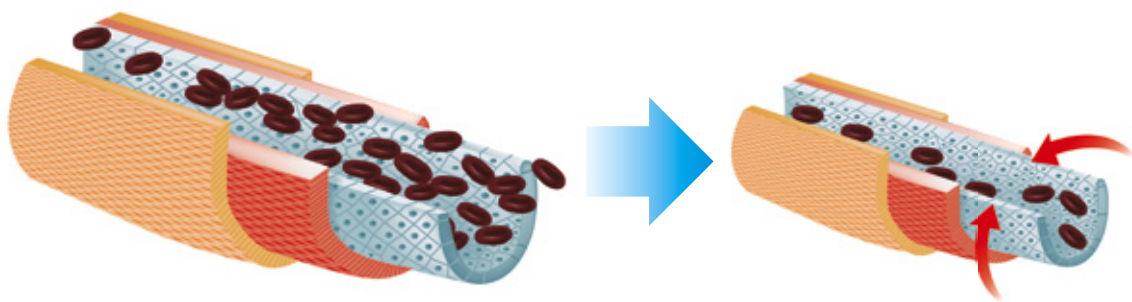
- **La HTAP está vinculada a una pérdida de equilibrio funcional en las arteriolas pulmonares¹:**

Una caída en la producción de sustancias vasodilatadoras anti proliferativa

- Prostaciclina
- Óxido nítrico endógeno

Aumento en la producción de sustancias vaso constrictiva proliferativas

- Endotelina
- Tromboxano



Arteriola pulmonar funcional

Vasoconstricción de la arteriola pulmonar

VasoKINOX™

MEDICINA

- **3 objetivos clave para tratar HTAP^{3,5}:**
 - Revertir rápidamente la vasoconstricción pulmonar
 - Selectivamente
 - Sin actuar en alvéolos no ventilados
- **VasoKINOX™, óxido nítrico inhalado, es un vasodilatador pulmonar selectivo desarrollado por Air Liquide Healthcare y se caracteriza por:**
 - Una acción⁶ rápida y reversible
 - Vasodilatador selectivo de la circulación arterial pulmonar⁶
 - Eficacia sólo en los casos de vasoconstricción⁶ previa
 - Ausencia de efecto⁵ sistémico
 - Reducción en el efecto de desviación actuando sólo en alvéolos⁵ ventilados

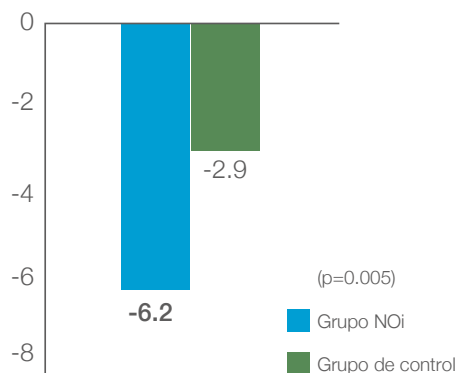


VasoKINOX™

MEDICINA

- **En la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, VasoKINOX™ ha demostrado que:**

- Mejora la oxigenación arterial y acorta la duración de la ventilación mecánica y la estancia en UCI (prueba de ONi colaboración Franco-Belga)⁷.



La disminución del índice de oxigenación (IO) en 2 horas es mayor en el grupo inhalador de óxido nítrico que en grupo control

Franco-Belgium collaborative NI Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 354: 1066-1071. Mercier: prospective, randomized, controlled, multicenter study of inhaled Nitric Oxide in preterm (<33 weeks) and near-term (>33 weeks) neonates with respiratory failures and an oxygenation index (OI) from 12.5 to 30.0 and 15 to 40, who required assisted ventilation. Patient received either inhaled nitric oxide 10 ppm (n=105) or control ventilation therapy (n=99). The primary endpoint was the oxygenation index at 2 hours.

- Reduce la incidencia de la iniciación de la oxigenación extracorporeal de la membrana (ECMO)^{8,9} sin aumentar la incidencia de resultados adversos en niños de 1 año¹⁰.

Estudio	N	Índice de oxigenación inicial	% ECMO		% Mortalidad	
			Control	iNO	Control	iNO
Grupo de estudio de neonatos con inhalación de óxido nítrico	235	44	55	39*	17	14
Clark et al ⁹	248	39	65	48*	8	7

* $p < 0.05$: reducción significativa

The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-Term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med*. 1997;336(9): 597-604. NINOS: A prospective randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter study of inhaled nitric oxide in term and near-term ("34 weeks gestation and "14 days old) infants with HRF and oxygenation index (OI) "25 who required assisted ventilation. Patients received the most aggressive forms of therapy before randomization. Patients received either nitric oxide 20 ppm (n=114) or 100% oxygen (n=121) for a maximum of 14 days. The primary endpoint was use of ECMO and/or death by day 120.

Clark RH, Kueser RJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2000; 342(7): 469-474. Calrk: A randomized, physician-blinded, placebo-controlled, multicenter study of low dose of Nitric oxide in near-term newborns ("34 weeks' gestation and "4 days old) with PPHN and an OI "25 who required assisted ventilation. Inhaled NO (n=126) was dosed as 20 ppm for up to 24 hours, followed by 5ppm up to 96 hours. Patients randomized to placebo received N₂ gas (n=122). The primary endpoint was oxygenation index at 2 hours.

VasoKINOX™

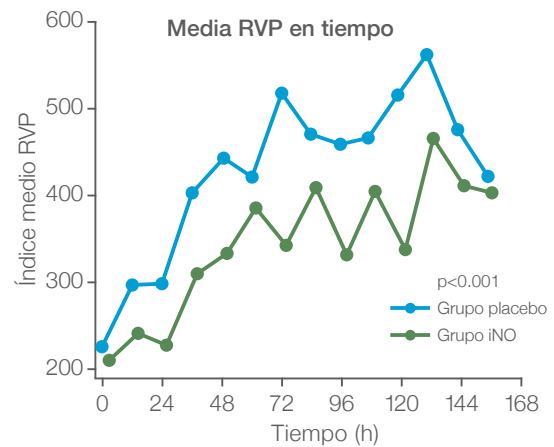
MEDICINA

- En el tratamiento de la hipertensión pulmonar después de cirugía cardíaca, VasoKINOX™ ha demostrado que:

En recién nacidos y niños

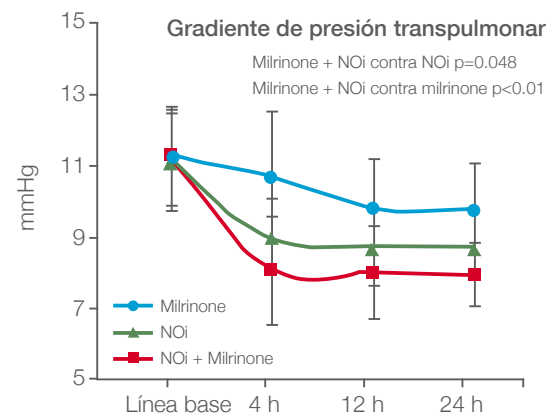
- Reduce el número de crisis de hipertensión pulmonar. Además, los criterios de extubación se alcanzan más rápidamente¹¹.

Miller, O.I., Tang, S.F., Keech, A. Celermajer, D.S. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. Lancet 2000; 356: 1464-69. Miller: A prospective, randomized, double blind, placebo controlled, study of inhaled Nitric Oxide in children with Congenital heart disease and at high risk of pulmonary hypertension. Patients received either Inhaled nitric oxide 100ppm (n=63) or placebo Nitrogen (n=61) until extubation. The primary endpoint was the number of pulmonary hypertension crisis.



- Mejora la hemodinámica sistémica y pulmonar (presión venosa central, gradiente de presión transpulmonar) y acorta el tiempo de ventilación mecánica tras la operación de Fontan en asociación con el tratamiento con milrinona en niños¹².

Cai J1, Su Z, Shi Z, Zhou Y, Xu Z, Liu J, Chen L et al. Nitric oxide in conjunction with milrinone better stabilized pulmonary hemodynamics after Fontan-type procedure. Ann Thorac Surg 2008;86:882-888. Cai: a prospective randomized, controlled study of inhaled Nitric Oxide and Milrinone on pulmonary circulation in patients after Fontan-type procedure. Patients received either inhaled nitric oxide at >20ppm (n=15), Milrinone at 0.5 micro gr/kg/min (n=15) or association of both drug (n=16). Primary outcomes were pulmonary (TPG and CVP) and systemic hemodynamics as well as arterial blood oxygenation.



En adultos

- Disminuye la presión arteria pulmonar y resistencia vascular pulmonar inmediatamente después del trasplante del corazón en adultos¹³.
- Disminuye el ritmo cardíaco, aumenta la fracción de eyección ventricular derecha y disminuye la necesidad de tratamiento con agentes vasopresores¹⁴.

VasoKINOX™ disminuye selectivamente la presión arterial pulmonar y mejora la función y oxigenación ventricular derecha al aumentar el flujo pulmonar^{15,16}.

VasoKINOX™

MEDICINA

- **VasoKINOX™ junto con la asistencia ventilatoria y otras sustancias activas adecuadas, está indicado como parte del tratamiento de⁶:**
 - 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 perquirúrgica en adultos y neonatos, bebés y niños pequeños, niños y adolescentes, de edades comprendidas entre los 0 y los 17 años junto con la cirugía cardíaca, para hacer descender la presión arterial pulmonar de forma selectiva y mejorar la función ventricular derecha y la oxigenación incrementando el caudal pulmonar.
- **VasoKINOX™ está disponible en varios tamaños de botella y en dosis de⁶:**



- 450 ppm mol/mol
- 3 tamaños de botella: 5 litros, 20 litros y la nueva botella de 11 litros muy fácil de usar

Las botellas de 11 litros son ahora más manejable y ligeras.

El nuevo etiquetado de Air Liquide identifica claramente la composición y dosificación.



VasoKINOX™

POSOLOGÍA

La dosis está determinada por la condición clínica 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 nítrico⁶.

• Forma de administración

VasoKINOX™ se administra por ventilación tras dilución en mezcla de aire y oxígeno⁶.

El dispositivo específico utilizado para suministrar VasoKINOX™ debe permitir:

- Administración⁵ secuencial fiable y precisa
- Concentración¹⁶ constante
- Dosificación muy baja (1 ppm) para el proceso de retirada⁶

El sistema debe contemplar un sistema de apoyo para garantizar la continuidad del tratamiento en cualquier circunstancia¹⁶.

• Monitorización del tratamiento^{5,6}

El óxido nítrico inhalado y las concentraciones NO₂ y FiO₂ deben determinarse continuamente en un circuito inspiratorio próximo al paciente utilizando un equipo autorizado adecuado que incluya un sistema de alarma.

• Retirada⁶

El tratamiento con VasoKINOX™ no debe interrumpirse bruscamente, ya que se podría causar un aumento en la presión arterial pulmonar o inducir hipoxemia por rebote. La retirada del óxido nítrico inhalado debe ser progresiva y llevarse a cabo con precaución.

REFERENCIAS

1. Gan Hui-li, The management of acute Pulmonary Arterial Hypertension, Cardiovascular therapeutics 29 (2011) 153-175.
2. Denault A., et al. Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery – Current cardiology reviews 2010, 6, 1-14.
3. Price et al. Pulmonary and right ventricular dysfunction in adult critical care : current and emerging options for management : a systematic literature review. Critical Care 2010, 14:R169.
4. Hopkins RA Pulmonary hypertensive crisis following surgery for congenital heart defects in young children J Cardiothoracic Surg. 1991;5(12):628-634.
5. Fumito Ichinose: A selective Pulmonary Vasodilator: Current uses and therapeutic potential. Circulation. 2004;109:3106-3111.
6. RCP VasoKINOX VasoKINOX Smc.
7. The France-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomized controlled trial. Lancet 1999; 354; 1066-71.
8. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 1997;336:597-604.
9. Clark R.H. et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn . NEJM volume 342 Number 7.
10. Clark R.H. et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year followup. J Perinatol 2003;23:300-303.
11. Miller OI et al. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary. Hypertension after congenital heart surgery: a randomized double-blind study. Lancet 2000; 346:464-1469.
12. Cai J, et al. Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. Ann Thorac Surg 2008;86:882-888.
13. Rajek A et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E1 during heart transplantation. Anesth Analg 2000.
14. Solina A et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 2000 Feb;14(1):12-7.
15. Bar FE & Macrae D Inhaled nitric oxide and related therapies. Pediatr Crit Care Med 2010; 11: S30-S36.
16. Germann P et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults/: european expert recommendations. Intensive care Med 2005;31:1029-41.

SoKINOX™

TECNOLOGÍA

- **SoKINOX™ le ofrece una forma sencilla para la administración de NO inhalado, VasoKINOX™:**

Universal

- SoKINOX™ funciona con todos los modos de ventilación, en todo tipo de pacientes, gracias a su fiable sensor de flujo.

Intuitivo y controlado

- Una gran pantalla táctil a color proporciona información clara y organizada, haciendo que el dispositivo sea muy intuitivo y controlado por alarmas.

Compacto

- Su diseño compacto incluye un sistema manual de administración de VasoKINOX™ para casos de emergencia, traslado o reclutamiento alveolar.

SoKINOX™ está conectado a 2 botellas con un interruptor automático para garantizar la continuidad del tratamiento.

Distribuido por
AIR LIQUIDE MEDICINAL S.L.U.
Fabricado por
MAQUET CRITICAL CARE AB - Suecia





VasoKINOX™

SERVICIOS

- **VasoKINOX™, una gama de servicios para ayudarle en cualquier momento:**

Puesta en marcha

- El equipo se entrega calibrado y con todos los componentes necesarios para su puesta en marcha, incluyendo fungibles y dossier técnico.
- Formación adaptada a todos los usuarios y un pack completo de documentación.

Calibración

- Calibración trimestral de los SoKINOX™ en el hospital.

Mantenimiento preventivo

- Mantenimientos anuales y bianuales de los SoKINOX™ en nuestros laboratorios, Reemplazamos un equipo por otro, siguiendo todos los procedimientos para asegurar la trazabilidad y la localización de los mismos.

Mantenimiento Correctivo

- En caso de avería, reemplazamos el equipo SoKINOX™ por otro en el menor tiempo posible, hasta su reparación.

Back-up

- Disposición de stock permanente en nuestros almacenes, asegurando la disponibilidad de nuevos equipos en un tiempo muy reducido.

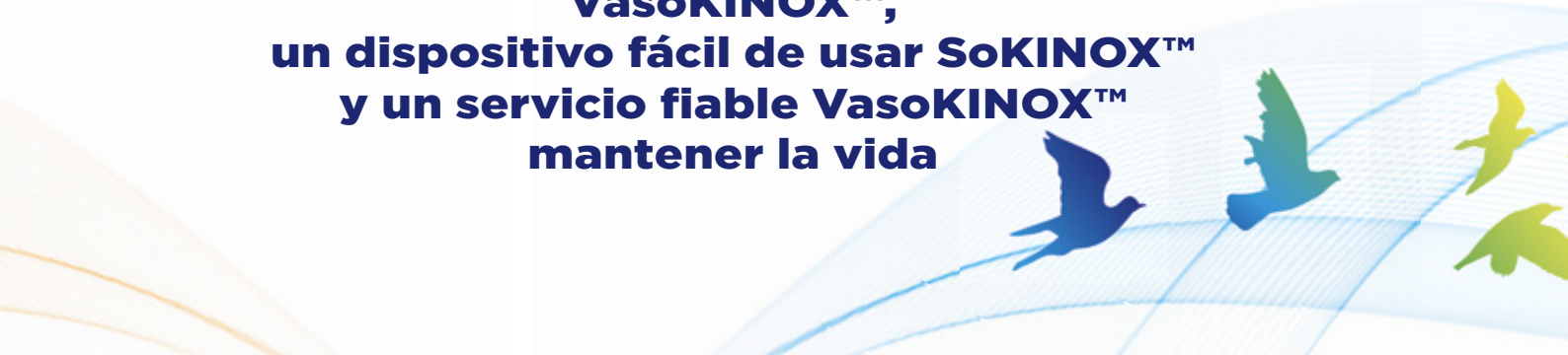
Fungibles y piezas

- El sensor de flujo por diferencia de presión de un solo uso se suministra en un kit desechable con los fungibles necesarios para la utilización del equipo.
- Stock dinámico que asegura la no interrupción en el suministro desde nuestros almacenes en España.

Formación

- Formación continua, que permite un mayor conocimiento sobre la utilización del equipo a los usuarios ya existentes y garantiza el acceso a la formación de las nuevas incorporaciones en plantilla.
- Diferentes programas de formación, adaptados a las necesidades específicas de los servicios y de los distintos niveles de usuarios.

**VasoKINOX™,
un dispositivo fácil de usar SoKINOX™
y un servicio fiable VasoKINOX™
mantener la vida**



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VasoKINOX 450 ppm mol/mol, gas comprimido medicinal.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Óxido nítrico 450 ppm mol/mol.

Óxido nítrico (NO) 0,450 ml en Nitrógeno (N₂) 999,55 ml.

Una bala de 5 litros llenada a 200 bar proporciona 0,94 m³ de gas a una presión de 1 bar a 15 °C.

Una bala de 11 litros llenada a 200 bar proporciona 2,1 m³ de gas a una presión de 1 bar a 15° C

Una bala de 20 litros llenada a 200 bar proporciona 3,8 m³ de gas a una presión de 1 bar a 15 °C.

Para la 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 \geq 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 perquirúrgica en adultos y neonatos, bebés y niños pequeños, niños y adolescentes, de edades comprendidas entre los 0 y los 17 años junto con la cirugía cardíaca, 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)

Prescripción de óxido nítrico debe ser supervisada 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 hay una mejora en la oxigenación del neonato tal que la FIO₂ (fracción de oxígeno inspirado) se puede 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 anestesiólogo 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 perquirúrgico para disminuir la presión pulmonar. El NO inhalado se administra por lo general de forma adicional a otros tratamientos habituales en el entorno perquirúrgico, 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.

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.

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 perquirúrgico 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 perquirúrgico, 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.

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 FIO₂ debe aumentarse en un 10%, entonces el NO inhalado administración 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 deben 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 sistémica 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 más baja. Más 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 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 o 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 con-

tinua). 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 (NO₂) se puede formar rápidamente en mezclas gaseosas que contienen óxido nítrico y oxígeno (O₂), que pueden causar reacciones inflamatorias y lesiones en las vías respiratorias. Las concentraciones - de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno inhalados y el FIO₂, deben determinarse continuamente en el circuito inspiratorio próximo al paciente utilizando el equipo autorizado adecuado (dispositivo médico con la marca CE). La concentración del NO₂ del aire inhalado debe permanecer lo más baja posible.

Monitorización de la formación de dióxido de nitrógeno (NO₂):

Inmediatamente antes de la inicialización del paciente, se tiene que usar un procedimiento adecuado para purgar el sistema de NO₂. La concentración de NO₂ se debe mantener tan baja como sea posible y siempre < 0.5 ppm. Si el NO₂ es > 0.5 ppm el sistema debe evaluarse por mal funcionamiento, el analizador de NO₂ debe ser recalibrado, y la dosis de VasoKINOX y/o FIO₂ debe ser reducido si es posible. Si hay un cambio inesperado en la concentración de VasoKINOX, el sistema de dispensación debe ser 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 ± 2 pm de la dosis prescrita

NO₂: 1 ppm

FIO₂: ± 0,05

Si en algún momento la concentración de NO₂ 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:

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 cardíaca, 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 VasoKINOX debe disminuir y debe considerarse la administración de medicamentos reductores tales como el azul de metileno.

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 (30 mg/m³)

• NO₂: 2 ppm (4 mg/m³)

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 PaO₂).

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 cardíaca 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 catesterismo 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.

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

Respuesta inadecuada cuando se administra en caso de hipoxemia refractaria

En neonatos tratados por hipoxemia refractaria, si la respuesta clínica se cree que es iadecuada 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 NO₂:

El NO₂ se forma rápido en mezclas de gases que contienen óxido nítrico y O₂, 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 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.

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 nitrados superiores que son tóxicos para el epitelio bronquial y la membrana alveolocapilar. El dióxido de nitrógeno (NO₂) 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 O₂. 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 NO₂ supera 1 ppm durante el tratamiento, deberá reducirse la dosis de óxido nítrico o de FIO₂. Ver sección 4.2. relativa a las recomendaciones para la monitorización del tratamiento de NO.

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, prilocaina).

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.

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 más común en asociación con el uso clínico de VasoKINOX. El efecto rebote puede verse al inicio así como más 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 ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), no frecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ 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	-	Hipotensión ^{a,b,d}	-	-	-	-
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	-	Atelactasia ^a	-	-	-	Hipoxia ^{a,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

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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaRAM.es>

4.9 Sobre dosis

Una sobredosis de VasoKINOX provoca un aumento de la concentración de metahemoglobina y NO₂. Una concentración elevada de NO₂ 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 GMPc 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.

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 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 ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica es establecido por los ensayos clínicos aleatorios y controlados.

La eficacia 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 través 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 hipóxica.

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 en 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 ponderada -9,59; IC del 95%: -12,50, -6,68) (n = 698). PaO₂ de 30 a 60 minutos después del tratamiento es significativamente mayor en el grupo ONi (diferencia de medias ponderada 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 nitritos. 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 nitritos. Por tanto, los principales metabolitos del óxido nítrico encontrados en la circulación sistémica son la metahemoglobina y los nitritos.

Los nitritos son eliminados principalmente por la orina, mientras que la metahemoglobina es metabolizada al cabo de varias horas en hemoglobina por las reductasas endógenas. Los nitritos excretados en la orina representan más del 70% de la dosis de óxido nítrico inhalada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad con administración única han demostrado que la inhalación de 1500 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 2 horas al día, 5 días a la semana, durante un período de 5 a 30 semanas, causa lesiones enfisematosas en ratones.

No hubo muertes en ratones tras la exposición de 10 ppm durante un período de 6 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 parecen estar relacionadas en parte con los peroxinitritos y con la desaminación oxidativa del ácido desoxirribonucleico inducido producto del efecto del óxido nítrico en la célula diana.

Se han observado efectos en estudios no clínicos únicamente con exposiciones que se considera que superaban suficientemente la exposición máxima humana e indicaban poca relevancia clínica.

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

6.3 Período de validez

36 meses

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.

Las balas deben almacenarse a una temperatura de entre -10 y + 50 °C.

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 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 recipiente

Las balas tienen una capacidad de 5 l, 11 l y 20 l.

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 válvula un cuarto en sentido de las agujas del reloj
- No manipular una bala cuya válvula no esté protegida por una tulpita y un sistema de protección
- Usar un conector ISO 5145 (2004) específico: n° 29 específico NO/N, (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.

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

Número de autorización: 69773

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

Fecha de primera autorización: 05/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

24/04/2015



Contacto

Air Liquide Medicinal, S.L.U.

*Calle Orense, 34 - 3ª planta
28020 Madrid*

Tel.: 91 502 96 30

www.airliquidemedicinal.es

Servicio de Atención al Cliente

Tel.: 902 36 61 74

Fax : 902 12 53 29

sac.es@airliquide.com



www.airliquidemedicinal.es

Air Liquide Healthcare, actividad del Grupo Air Liquide, líder mundial de los gases, tecnologías y servicios para la Industria y la Salud, suministra gases medicinales, cuidados de salud a domicilio, productos de desinfección hospitalaria, ingredientes galénicos y equipamiento médico. En 2015, suministró sus productos a más de 7.500 hospitales y atendió a 1,3 millones de pacientes en todo el mundo.