

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Óxido Nitroso Medicinal Líquido Gasmedi, 98,0%, gas criogénico medicinal.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Contiene más del 98,0% V/V de NO₂ en la fase líquida.

Es un líquido refrigerado. Aunque se manipula en forma líquida, se administra siempre en forma gaseosa.

Se suministra en recipientes criogénicos a 18 bares. Los recipientes criogénicos tienen una capacidad de 20.000 litros.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas criogénico medicinal.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Coadyuvante de la anestesia general, en asociación con todos los agentes de anestesia administrados por vía intravenosa o por inhalación.
- Coadyuvante de la analgesia en quirófano o en sala de parto.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El óxido nitroso debe administrarse por inhalación, mezclado con el oxígeno, en concentraciones comprendidas entre el 50%- 70%.

En la mujer embarazada, la concentración administrada es del 50%.

El óxido nitroso no debe administrarse durante más de 24 horas, debido a su toxicidad medular (Sección 4.8. Reacciones Adversas).

Forma de administración

El óxido nitroso sólo debe administrarse en quirófano o en sala de parto.

En la utilización de óxido nitroso en analgesia se debe utilizar una mezcla equimolar prefabricada óxido nitroso / oxígeno 50%-50%.

De acuerdo con la normativa, su utilización requiere:

- un mezclador de óxido nitroso – oxígeno que garantice una FiO₂ siempre superior o igual al 21%, que brinde la posibilidad de una FiO₂ al 100%, provisto de un dispositivo de válvula antirretroceso y de un sistema de alarma en caso de fallo en la alimentación de oxígeno;

una monitorización de la FiO₂ en el aire inspirado, en caso de ventilación artificial

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento NUNCA debe ser utilizado en los siguientes casos:

- Pacientes que necesitan ventilación con oxígeno 100%.

- Pacientes que han recibido una inyección intraocular reciente de gas (como SF₆, C₃F₈, C₂F₆) siempre que persista una burbuja de gas intraocular o durante los 3 meses posteriores a la última inyección de un gas intraocular. La expansión de una burbuja de gas intraocular por Óxido Nitroso puede causar un deterioro visual severo (ver Secciones 4.5 y 4.8) .
- El Óxido Nitroso no debe utilizarse en ninguna situación donde el aire está atrapado dentro del cuerpo y donde su expansión puede ser peligrosa, tales como:
 - Lesiones en la cabeza con pérdida de conciencia
 - Lesiones maxilofaciales
 - Neumotorax (artificial, traumático o espontáneo)
 - Embolia gaseosa
 - Enfermedad de descompresión y después de una inmersión reciente
 - Tras una inmersión reciente bajo el agua
 - Tras una encefalografía aérea
 - Enfisema globuloso severo
 - Durante cirugía en el oído medio, oído interno y los senos nasales
 - Distensión abdominal severa (por ejemplo: obstrucción intestinal)
 - Si se ha inyectado aire en el espacio epidural para determinar la colocación de la aguja para la anestesia epidural.
- Cualquier estado alterado de la conciencia que evite que el paciente coopere cuando se usa Óxido Nitroso en la analgesia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- No debe administrarse Óxido Nitroso con menos del 21% de oxígeno.
- Las salas en las que se utilice Óxido Nitroso deben estar equipadas con un sistema de barrido o ventilación adecuado para mantener los niveles de Óxido Nitroso a un TWA (Concentración Ponderada Máxima Admisible) por debajo de 25ppm de Óxido Nitroso ambiental.
- El Oxido Nitroso no debería ser usado como analgésico o anestésico durante más de un total de 24 horas o con mayor frecuencia de 4 días, sin supervisión clínica y monitorización hematológica. En tales casos se debe pedir a un hematólogo asesoramiento especialista. La evaluación hematológica debe incluir una evaluación en el cambio megaloblástico en los glóbulos rojo y hipersegmentación de los neutrófilos. La toxicidad neurológica puede suceder sin anemia o macrocitos y con niveles de B12 dentro del rango normal.
- En pacientes con deficiencia subclínica de vitamina B12 sin diagnosticar, se ha producido toxicidad neurológica después de una sola exposición a Oxido Nitroso durante la anestesia general. (ver Secciones 4.5 y 4.8).
- El óxido nitroso causa la inactivación de la vitamina B12 (un co-factor de la metionina sintasa) que interfiere con el metabolismo del folato. Por lo tanto, la síntesis de ADN se deteriora después de la administración prolongada de Óxido Nitroso. El uso prolongado y frecuente de Óxido Nitroso puede causar cambios megalobásticos en la médula ósea y puede causar mieloneuropatía y degeneración subaguda combinada de la médula espinal. (ver Sección 4.8).
- Se debe considerar la evaluación de los niveles de vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12 antes de utilizar anestesia con Oxido Nitroso. Los factores de riesgo pueden incluir pacientes alcohólicos, pacientes que sufren de anemia o gastritis atrófica, aquellos con dieta vegetariana, o que hayan usado medicación que pueda interferir con la vitamina B12 y/o el metabolismo del folato (ver Secciones 4.5 y 4.8). Se deben dar suplementos de Vitamina B12 en caso de administración repetida o prolongada.
- Al final de la anestesia con Oxido Nitroso/oxígeno, la retirada de la máscara conduce a un derramamiento de Oxido Nitroso desde el pulmón y la consiguiente dilución de oxígeno en el aire entrante. Esto se traduce en “hipoxia por figusión” y debe ser contrarrestada dando 100% de oxígeno durante unos minutos cuando el flujo de Oxido Nitroso se detiene.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca, si durante la administración de Oxido Nitroso se produce hipotensión o insuficiencia cardíaca, detener inmediatamente la administración del gas.

- En caso de obstrucción de la trompa de Eustaquio, debido al aumento de la presión en la cavidad timpánica, se puede observar dolor de oído y/o trastornos del oído medio y/o rotura del tímpano (ver Sección 4.8).
- Abuso, mal uso y desviación: debido a los efectos eufóricos del Óxido Nitroso (ver Sección 4.8), el Óxido Nitroso puede ser objeto de abuso por su uso recreativo.
- La presión intracraneal debe ser monitorizada muy de cerca en pacientes diagnosticados y/o con riesgo de hipertensión intracraneal, ya que se ha observado un aumento de la presión intracraneal (ver Sección 4.8) durante la administración de Óxido Nitroso en algunos pacientes con trastornos intracraneales.

Cuando se usa Óxido Nitroso en analgesia;

- Se debe elegir la autoadministración para permitir la evaluación del nivel de conciencia. Se requiere un seguimiento cercano en pacientes que toman concomitantemente fármacos depresores del sistema nervioso central y, en particular, opiáceos y benzodiazepinas, debido al mayor riesgo de sedación profunda (ver Sección 4.5).

Población pediátrica

En raras ocasiones, el Óxido Nitroso puede provocar depresión respiratoria en neonatos (ver Sección 4.8). Se debe revisar al recién nacido para detectar una posible depresión respiratoria cuando se usa Óxido Nitroso en el parto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones que están contraindicadas

- Pacientes que han recibido una inyección intraocular reciente de gas (como SF₆, C₃F₈, C₂F₆) siempre que persista una burbuja de gas intraocular o durante los 3 meses posteriores a la última inyección de un gas intraocular. La expansión de una burbuja de gas intraocular por Óxido Nitroso puede causar un deterioro visual severo (ver Secciones 4.5 y 4.8).
-

Combinaciones que requieren precauciones de uso

- El Óxido Nitroso potencia los efectos hipnóticos de los fármacos depresores del sistema nervioso central (anestésicos intravenosos o inhalados, tiopental, benzodiazepinas, morfínicos, opiáceos, halogenados y psicotrópicos), por lo que hay que disminuir la dosis de estos cuando se administran al mismo tiempo.

Los medicamentos que interfieren con la vitamina B12 y/o el metabolismo del folato pueden potenciar la inactivación de la Vitamina B12 por el Óxido Nitroso (ver Secciones 4.4 y 4.8).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

- No hay evidencia de toxicidad malformativa en base a datos de más de 1000 mujeres embarazadas expuestas a una única administración de Óxido Nitroso durante el primer trimestre. Además, no se ha asociado específicamente toxicidad fetal ni neonatal con la exposición al Óxido Nitroso durante el embarazo. Por lo tanto, el Óxido Nitroso puede usarse durante el embarazo si es clínicamente necesario. Cuando el Óxido Nitroso se utiliza cerca del nacimiento, los recién nacidos deben ser supervisados por posibles efectos adversos (ver secciones 4.4 y 4.8).
- Se ha notificado un aumento en los abortos espontáneos y malformaciones, en mujeres expuestas a la inhalación crónica ocupacional de Óxido Nitroso durante el embarazo, en ausencia de un sistema adecuado de barrido o ventilación. Estos hallazgos son cuestionables debido a los sesgos metodológicos y a las condiciones de exposición, y no se observó ningún riesgo en estudios posteriores cuando se había

implementado un sistema apropiado de barrido o ventilación (ver sección 4.4 sobre la necesidad de un sistema de barrido o ventilación satisfactorio).

Lactancia

No hay datos sobre la excreción de Óxido Nitroso en la leche materna. Sin embargo, después de una administración a corto plazo de Óxido Nitroso, teniendo en cuenta que su vida media es muy corta, no es necesaria la interrupción de la lactancia.

Fertilidad

No hay datos relevantes disponibles en seres humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Después de suspender la administración de Óxido Nitroso y, en particular, después de una administración prolongada, los pacientes ambulatorios que deban conducir o utilizar máquinas deben ser controlados hasta que hayan recuperado el mismo estado de alerta que antes de la administración.

4.8. Reacciones adversas

El Oxido Nitroso pasa a todos los espacios que contienen gas más rápido que el nitrógeno. El uso de dióxido nitroso puede terminar en la expansión de las cavidades que contienen gas sin ventilación.

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Trastornos gastrointestinales: Nauseas, vómitos.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Trastornos del sistema nervioso: parestesia.

Desordenes psiquiátricos: euforia.

Desconocidos (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

Trastornos del sistema nervioso: mareos, mielopatía, neuropatía, incremento de la presión intracraneal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia megaloblástica, pancitopenia (observada en circunstancias propensas (deficiencia de cobalamina, abuso de sustancias)), leucopenia/agranulocitosis (observadas después de exposiciones muy altas y prolongadas al tratamiento contra el tétanos en los años cincuenta).

Trastornos oculares: Insuficiencia visual grave (causada por la expansión de un gas intraocular, ver secciones 4.3 y 4.5).

Trastornos del oído y del laberinto: Dolor de oído, trastornos del oído medio, rotura del tímpano (en caso de obstrucción de la trompa de Eustaquio - ver sección 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Depresión respiratoria (en el recién nacido, cuando se utiliza Óxido Nitroso durante el parto - ver sección 4.4).

Trastornos del metabolismo y la nutrición: deficiencia de vitamina B12 (ver sección 4.4 y 4.5).

Trastornos psiquiátricos: desorientación.

Específico de la analgesia:

Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$):

Trastornos del sistema nervioso: sedación excesiva.

Trastornos psiquiátricos: agitación, ansiedad, alucinaciones, sueños.

Desconocidos (no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

Trastornos del sistema nervioso: Dolor de cabeza.

Notificación de sospecha de reacciones adversas.

La notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite seguir controlando el equilibrio beneficio / riesgo del medicamento. A los profesionales de la salud se les pide que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

- La sobredosis durante la analgesia puede resultar en mareo, inconsciencia, cianosis y muerte por anoxia. En estas circunstancias, el tratamiento debe ser detenido inmediatamente y deben tomarse las medidas apropiadas.
- En anestesia general, en caso de sobredosis (Óxido Nitroso inhalado por encima del 70%), pueden producirse síntomas de hipoxia. En estas circunstancias, la fracción de Óxido Nitroso inhalado debe reducirse y, si es apropiado, el anestesista debe tomar medidas específicas.
-

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros Anestésicos Generales: Código ATC: N01AX13

El óxido nitroso es un gas incoloro, casi inodoro, comburente y más pesado que el aire.

El óxido nitroso es depresor del sistema nervioso central, con un efecto dosis-dependiente. Su bajo poder anestésico explica que, para la anestesia, deba utilizarse en asociación con otros anestésicos volátiles o administrados por vía intravenosa.

Debido a su bajo coeficiente de solubilidad en la sangre y en tejido graso, presenta un bajo efecto anestésico, un inicio de acción rápido y una rápida eliminación al suspender su administración.

Su poder analgésico se observa en dosis bajas (baja concentración).

Actúa aumentando el umbral doloroso. Es depresor de la transmisión sináptica de los mensajes nociceptivos, y activa el sistema simpático, cuyas neuronas noradrenérgicas desempeñan una función en la nocicepción.

Presenta un bajo efecto amnésico y proporciona una débil relajación muscular.

Desde el punto de vista respiratorio, se observa un aumento del ritmo, con disminución del volumen corriente sin hipercapnia.

Desde el punto de vista cardíaco, se observa una depresión miocárdica, que hay que tener en cuenta en caso de insuficiencia ventricular izquierda. Existe un descenso moderado de la contractilidad, un efecto menor en las condiciones de carga ventricular izquierda. Dicha depresión circulatoria moderada se compensa, en gran parte, por la elevación del tono simpático.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción se efectúa por vía pulmonar y es muy rápida. Debido a la enorme capacidad de difusión y a la baja solubilidad del óxido nitroso, la concentración alveolar se halla cercana a la concentración inhalada en menos de cinco minutos.

Distribución

Su distribución se efectúa únicamente disuelta en la sangre. La concentración en los tejidos muy vascularizados, especialmente el cerebro, se halla cercana a la concentración inhalada en menos de cinco minutos.

Metabolismo o Biotransformación

No sufre metabolismo alguno.

Eliminación

Se elimina por vía pulmonar en unos minutos en el sujeto normalmente ventilado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de óxido nitroso en el animal, en elevadas concentraciones y por largos y repetidos períodos de exposición durante el período de organogénesis, ha puesto de manifiesto un efecto teratógeno. No obstante, las condiciones experimentales están muy alejadas de la práctica clínica humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno

6.2. Incompatibilidades

El óxido nitroso es un comburente que permite la combustión y, posteriormente, la acelera. Es incoloro, inodoro, más denso que el aire y asfixiante. El grado de incompatibilidad de los materiales con el óxido nitroso depende de las condiciones de presión de aplicación del gas.

Sin embargo, los riesgos de inflamación más importantes en presencia de óxido nitroso afectan a los cuerpos combustibles, principalmente los cuerpos grasos (aceites, lubricantes) y los cuerpos orgánicos (tejidos, madera, papeles, materiales plásticos...) que pueden inflamarse en contacto con el óxido nitroso de forma espontánea, bien por efecto de una chispa, bien por el de una llama o por el de un punto de ignición.

El óxido nitroso puede formar mezclas explosivas en asociación con gases o vapores de anestésicos inflamables, incluso en ausencia de oxígeno, y vapores nitrosos tóxicos en caso de incendio.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No precisa condiciones especiales de conservación.

En relación con el almacenamiento y el transporte debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- Utilizar sólo en áreas bien ventiladas.
- Utilizar la maquinaria necesaria para mover los recipientes.
- No calentar los recipientes de ninguna forma para aumentar la tasa de llenado. Utilizar un válvula de control o trampa en la línea de descarga para evitar flujo de retorno al recipiente.
- Proteger los recipientes de cualquier daño físico.
- Almacenar en áreas frescas, bien ventiladas y secas construidas con materiales no combustibles y alejadas de áreas de mucho tráfico y salidas de emergencia.
- No permitir que la temperatura en la zona de almacenamiento exceda los 50°C.
- A la entrega por parte del proveedor, los recipientes deben estar provistos del sistema de garantía de inviolabilidad intacto.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se suministra en recipientes criogénicos de acero a 18 bares. Los recipientes criogénicos tienen una capacidad de 20.000 litros.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El óxido nitroso medicinal está reservado exclusivamente al uso médico.

El óxido nitroso medicinal ha de utilizarse exclusivamente en mezcla con el oxígeno medicinal, la FiO_2 no debe ser nunca inferior al 21%.

Para evitar cualquier accidente, respetar obligatoriamente las siguientes consignas:

1. La proyección de líquido provoca graves quemaduras de tipo criogénico (muy frío). En caso de quemadura, aclarar abundantemente con agua.
2. Verificar el buen estado del material antes de su utilización.
3. Manipular el material con las manos limpias y libres de grasa.
4. Efectuar cualquier manipulación de óxido nitroso medicinal con guantes limpios adaptados a ese uso y gafas de protección.
5. No tocar nunca las partes frías o con escarcha del material.
6. No utilizar conexiones intermedias para permitir la conexión de dos dispositivos que no encajen entre sí.
7. Abrir de forma progresiva la llave o la válvula.
8. No forzar nunca la llave para abrirla, ni abrirla del todo.
9. Comprobar previamente la compatibilidad de los materiales en contacto con el óxido nitroso medicinal.
10. No fumar.
11. No acercar una llama.
12. No engrasar.

13. En particular, no introducir nunca este gas en un aparato del que se sospeche pueda contener materias combustibles, en especial, si son de naturaleza grasa.
14. No limpiar nunca con productos combustibles, en especial si son de naturaleza grasa, ni los aparatos que contienen este gas.
15. No aplicar ninguna materia grasa (vaselina, pomadas...) sobre el rostro de los pacientes.
16. No utilizar aerosoles (laca, desodorante...), ni disolventes (alcohol, perfumes) sobre el material o cerca de él.
17. No intentar reparar una llave defectuosa.
18. En caso de fuga, cerrar la llave o la válvula de alimentación del circuito que tenga un defecto de estanqueidad. Ventilar muy bien el local y evacuarlo. No utilizar nunca un recipiente que presente un fallo de estanqueidad, y comprobar que se activa el dispositivo de emergencia.
19. No utilizar nunca el óxido nitroso medicinal para pruebas de estanqueidad, para la alimentación de herramientas neumáticas y para el soplado de tuberías.
20. El valor límite medio de exposición (durante 8 horas) al óxido nitroso se establece en 25 ppm para la exposición del personal.
21. Efectuar una ventilación sistemática del lugar de utilización, evacuando los gases expirados al exterior y evitando los lugares en los que pudieran acumularse. Antes de su uso, conviene cerciorarse de la posibilidad de evacuar los gases en caso de accidente o de fuga intempestiva

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GRUPO GASMEDI S.L.U.
C/ Orense 34 – 3º
28020 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66995

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

Agosto 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>