

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ÓXIDO NITROSO MEDICINAL LIQUIDO OXIGEN SALUD, 98,0%, gas criogénico medicinal.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Óxido nitroso: 98,0% (v/v) gas criogénico.

El óxido nitroso en la fase líquida, es un gas criogénico. Aunque se manipula en forma líquida, se administra siempre en forma gaseosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas criogenico 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  $FiO_2$  siempre superior o igual al 21%, que brinde la posibilidad de una  $FiO_2$  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  $FiO_2$  en el aire inspirado, en caso de ventilación artificial.

#### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes que necesiten una ventilación con oxígeno puro.
- Neumotórax (aire en la cavidad pleural), enfisema (obstrucción bronquial).
- Administración durante un período superior a 24 horas.

- Hipertensión intracraneal.
- Obstrucción intestinal aguda.
- Trauma facial en la zona de la cara donde se coloca la mascarilla.
- Tras una inyección de gas intraocular (SF<sub>6</sub>, C3F<sub>8</sub>), ya que existe el riesgo de una mayor expansión de la burbuja de gas con la posibilidad de causar ceguera.

Deficiencia de B12 en las primeras etapas del embarazo.

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

##### Advertencias:

Como todo gas anestésico, el óxido nitroso requiere una buena ventilación del lugar de utilización.

Es un gas comburente, más pesado que el aire, y se acumula en los puntos bajos.

La administración del óxido nitroso puede incrementar la presión en los globos de las sondas de intubación traqueal.

Durante la introducción del óxido nitroso en el circuito del gas inspirado, el óxido nitroso aumenta la concentración de los anestésicos halogenados (efecto de segundo gas) y facilita la inducción de la anestesia.

La introducción de óxido nitroso en el circuito disminuye el caudal de vapor halogenado suministrado por el vaporizador. De forma recíproca, la interrupción del óxido nitroso incrementará la concentración del halogenado suministrado. Por consiguiente, se recomienda interrumpir el anestésico volátil halogenado antes del óxido nitroso.

En los minutos siguientes a la interrupción del óxido nitroso, existe una hipoxemia de difusión. La FiO<sub>2</sub> en el aire inhalado por el paciente habrá de incrementarse, por tanto, durante este período.

Si surge una cianosis imprevista durante la anestesia con un aparato alimentado con óxido nitroso y oxígeno, será imperativo interrumpir, en una primera etapa, la administración de óxido nitroso; y, de no retroceder rápidamente la cianosis, hay que ventilar al paciente con un balón manual lleno de aire ambiente.

La administración o la exposición repetida al óxido nitroso pueden provocar adicción. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes conocidos de abuso de sustancias o en los profesionales sanitarios con exposición laboral al óxido nitroso.

##### Precauciones de empleo:

La administración de óxido nitroso hay que hacerla con cuidado especial en los siguientes casos:

- Insuficiencia cardiaca. En caso de aparición de una hipotensión o una insuficiencia circulatoria durante la administración de óxido nitroso en un paciente con insuficiencia cardiaca, habrá que interrumpir la administración del óxido nitroso.
- Cirugía de los senos paranasales y del oído interno.
- Puede desarrollarse hipoxia tras finalizar la administración de la mezcla de óxido nitroso/oxígeno, debido a la eliminación de óxido nitroso del cuerpo a los pulmones. Se recomienda ventilar los pulmones durante un tiempo con un 100% de oxígeno medicinal tras la suspensión de la administración de óxido nitroso.
- La monitorización de la tensión y la saturación de oxígeno deben continuarse durante 15 minutos después de finalizar la administración de óxido nitroso.
- El óxido nitroso inactiva la vitamina B12, que es un cofactor de la metionina sintasa. Por consiguiente, la administración prolongada de óxido nitroso interfiere en el metabolismo del folato y altera la síntesis de ADN. El uso prolongado o frecuente de óxido nitroso puede provocar alteraciones medulares megaloblásticas, mieloneuropatía y degeneración combinada subaguda de

la médula espinal. No se debe utilizar óxido nitroso sin una estrecha supervisión clínica y controles hematológicos. En estos casos, se debe solicitar asesoramiento especializado a un hematólogo.

- En un uso a largo plazo, debe realizarse una valoración hematológica. La evaluación hematológica debe incluir la detección de alteraciones megaloblásticas en los eritrocitos y de hipersegmentación de neutrófilos. Se puede producir toxicidad neurológica en ausencia de anemia o macrocitosis y cuando los niveles de vitamina B12 están en el rango normal. Se ha observado toxicidad neurológica en pacientes con déficit subclínico de vitamina B12 no diagnosticado tras una única exposición al óxido nitroso durante la anestesia. Se recomienda monitorizar la anemia megaloblástica y la hipersegmentación de neutrófilos en pacientes con estados nutritivos deficientes y mala salud.

La administración de óxido nitroso debe realizarse con particular precaución en las siguientes situaciones: pacientes con deficiencia de vitamina B12 sin tratar, anemia perniciosa, enfermedad de Crohn o vegetarianos.

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

Hay que tener en cuenta que el óxido nitroso potencia los efectos hipnóticos de los anestésicos intravenosos o por inhalación (tiopental, benzodiazepinas, morfínicos, halogenados), lo que permite disminuir sus posologías.

El óxido nitroso se utiliza para reducir la dosis necesaria de otros anestésicos, pero también se utiliza para reducir el tiempo de inducción cuando se utilizan anestésicos de inhalación.

El óxido nitroso también interacciona con la vitamina B12 inactivándola. La vitamina B12 es el cofactor de la metionina sintetasa. Como consecuencia de ello se alteran el metabolismo del ácido fólico y la síntesis de ADN. La inactivación de vitamina B12 mediante el óxido nitroso provoca un aumento de la toxicidad de nitroprusiato de sodio y metotrexato.

El óxido nitroso potencia la acción relajante del músculo de los relajantes musculares no despolarizantes (incluyendo cisatracurio, pancuronio, galamina, tubocurarina, vecuronio).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Fertilidad*

Los estudios en animales sugieren que el óxido nitroso podría inducir alteraciones en la fertilidad de hombre y mujeres (ver sección 5.3).

##### *Embarazo*

Durante el embarazo, se recomienda no superar una concentración del 50% de óxido nitroso en la mezcla inhalada.

##### *Anestesia obstétrica:*

Debido al paso rápido del óxido nitroso a la placenta, se recomienda interrumpir la administración de óxido nitroso en caso de que el tiempo transcurrido entre la inducción de la anestesia y la extracción del feto sea superior a 20 minutos, y evitar la utilización del óxido nitroso en caso de sufrimiento fetal.

Los pocos datos de que se disponen sobre el uso a corto plazo de óxido nitroso en mujeres embarazadas no evidencian un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Solo en casos raros el óxido nitroso puede provocar depresión respiratoria en el neonato.

El óxido nitroso medicinal no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Debe evitarse el uso prolongado o repetido. Si se emplea óxido nitroso durante el parto, se debe monitorizar al neonato por una posible depresión respiratoria.

##### *Analgesia obstétrica en sala de parto:*

La utilización del óxido nitroso en esta indicación sólo podrá realizarse disponiendo de un caudalímetro de seguridad, que impida la administración de óxido nitroso en una concentración superior al 50%.

### *Lactancia*

No existen datos disponibles sobre la excreción de óxido nitroso en leche materna. Sin embargo, la administración de óxido nitroso medicinal durante un periodo de tiempo corto no requiere la supresión de la lactancia.

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

Se recomienda no conducir vehículos y no utilizar maquinaria en el plazo de las 24 horas siguientes a una anestesia en la que se haya utilizado óxido nitroso.

## **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas conocidas se clasifican según los diferentes órganos y sistemas. No es posible hacer una clasificación basada en la frecuencia, ya que no se ha llevado a cabo ningún ensayo estructurado en este contexto. Se puede hacer una estimación razonable sobre la frecuencia en base a la literatura, que se indica en el siguiente resumen.

### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Se han observado graves desórdenes hematológicos (anemia megaloblástica, granulocitopenia) tras la administración durante periodos de más de 24 horas.

### *Trastornos del sistema nervioso:*

Disminuye la circulación sanguínea cerebral a nivel local y el consumo de glucosa cerebral a nivel local. Pueden ocurrir efectos psicodislépticos en ausencia de combinación con otro agente anestésico.

La combinación de este tipo es normal, ya que el óxido nitroso únicamente actúa para proporcionar efectos narcóticos.

Efectos neurológicos, epilepsia, aumento de la presión intracraneal, paraparesia espástica.

Adicción, mieloneuropatía, neuropatía, degeneración subaguda de la médula espinal con frecuencia desconocida. Se han notificado efectos neurológicos tales como la polineuropatía y mielopatía bajo una exposición excepcionalmente alta y frecuente. Sin embargo, en pacientes con deficiencia subclínica de vitamina B12 no diagnosticada, se ha desarrollado una toxicidad neurológica tras una única exposición al óxido nitroso para anestesia.

Frecuencia no conocida: Convulsiones generalizadas.

### *Trastornos psiquiátricos*

Euforia, desórdenes psicodislépticos cuando el óxido nitroso no está asociado con otros anestésicos.

### *Trastornos oculares*

Reducción del aumento de velocidad del movimiento ocular.

Aumento transitorio en la presión y/o el volumen del ojo tras la inyección de un medicamento generador de gas.

### *Trastornos del oído y del laberinto*

Aumento transitorio en la presión y/o el volumen de las cavidades del oído medio.

### *Trastornos cardiacos*

El óxido nitroso puede provocar arritmia, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar e hipotensión sistémica.

### *Trastornos gastrointestinales:*

Náuseas y vómitos

### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Apnea, neumomediastino, enfisema subcutáneo y síntomas comparables a bronquiolitis reversible.

Hipoxia por difusión que dura varios minutos tras finalizar la administración de óxido nitroso.  
No hay evidencias de que el óxido nitroso provoque hipoxemia o aumento de la producción de mucosidad.

*Trastornos hepatobiliares:*

Ictericia y aumento de la concentración de enzimas hepáticas.

*Trastornos generales y relacionados con las condiciones del lugar de administración*

Hipotermia maligna e hipertermia.

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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9 Sobredosis**

Las consecuencias de una sobredosis de óxido nitroso se deben a la privación de oxígeno, más que a un efecto tóxico directo del óxido nitroso.

En caso de sobredosis, existe riesgo de cianosis y de hipoxia.

La administración de óxido nitroso debe interrumpirse, y hay que ventilar al paciente (aire u oxígeno).

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Código ATC: N01AX – Otros Anestésicos Generales.

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 cardiaco, se observa una depresión miocárdica, que hay que tener en cuenta en caso de insuficiencia ventricular izquierda. Existe un descenso moderado de la contractilidad y 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 (intercambio gaseoso presión-dependiente entre el alveólo y los capilares sanguíneos de los alveólo) y es muy rápida. Debido a la enorme capacidad de difusión y a la baja solubilidad del óxido nitroso, la concentración alveolar se aproxima a la concentración inhalada en 5 minutos. La acción tiene efecto después de 2-5 minutos. El coeficiente de división sangre/gas es menor de 0,47.

#### *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.

El óxido nitroso se disuelve 35 veces mejor en sangre que el nitrógeno. Esto significa que se difunde más rápido a una cavidad cerrada con aire de lo que el nitrógeno puede salir de ella. Si la cavidad tiene paredes rígidas, la presión aumentará; si las paredes no son rígidas, el volumen aumentará. Esto da lugar a ciertas contraindicaciones, como el neumotórax, la embolia gaseosa y aire libre en el abdomen.

#### *Metabolismo:*

El óxido nitroso no se metaboliza; la única conversión que se lleva a cabo es la reacción con la vitamina B12.

#### *Eliminación:*

El óxido nitroso se elimina rápidamente sin modificarse a través de los pulmones, con una pequeña fracción que se elimina a través de los intestinos y la piel.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los efectos del óxido nitroso han sido estudiados en ratas, murciélagos de la fruta, monos y cerdos.

Los principales efectos que se detectaron en animales (degeneraciones de la médula osea, ataxia progresiva y neuropatía espinal) corresponde con lo observado en humanos y se puede explicar por la interacción del óxido nitroso con el metabolismo de la vitamina B<sub>12</sub>.

La administración prolongada de óxido nitroso (durante 8 horas o más) produjo muerte de células neuronales. La administración conjunta de agentes GABA miméticos como diazepam (anestésico intravenoso) o isoflurano (anestésico inhalatorio) previene esta reacción.

El óxido nitroso no es mutagénico, pero el riesgo de inducir aberraciones cromosómicas no se puede descartar. No se ha encontrado potencial carcinogénico con óxido nitroso.

En los estudios en animales (ratas, ratones y hamsters) se observaron alteraciones en la fertilidad (reducción importante en el peso medio de los testículos, daños en los túbulos seminíferos y reducción en el número de implantaciones) además de toxicidad en el desarrollo (anormalidades esqueléticas y viscerales, aumento de las resorciones, crecimiento fetal reducido y retraso en el desarrollo físico).

La toxicidad animal del óxido nitroso se observó en condiciones de exposición prolongada, que no es representativa de la exposición cuando se administra en anestesia, que es siempre aguda.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

No contienen ningún otro componente

## 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

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

No utilice Óxido Nitroso Medicinal después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Deben seguirse todas las normas relativas a la manipulación de recipientes a presión. y las instrucciones de su equipo en particular.

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

- Los recipiente criogénicos, fijos o móviles, han de instalarse al aire libre, en una zona limpia, sin materias inflamables, reservada al almacenaje de los gases de uso médico y cerrada con llave. En ningún caso debe encenderse fuego, ni fumar ni engrasar. Tampoco debe estacionarse en el área de trasiego. Se han de vigilar y controlar los riesgos provocados por una sobre- carga en la atmósfera o de las prendas de vestir.
- Los recipientes criogénicos, fijos o móviles, han de protegerse de los choques, de las fuentes de calor o de ignición, de temperaturas de igual o mayor de 50°C , y de materias combustibles.

Los recipientes criogénicos móviles no deben estar nunca tumbados

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se suministra en recipientes criogénicos móviles de acero a 18 bares. Los recipientes criogénicos tienen una capacidad de 20.000 litros. La salida del recipiente consiste en una brida de conexión a manguera para trasvase.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Instrucciones de uso/manipulación

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<sub>2</sub> no debe ser nunca inferior al 21%.

Para evitar cualquier accidente, respetar obligatoriamente las siguientes instrucciones:

- ✓ Comprobar el correcto estado de los aparatos antes de su uso.
- ✓ No untar con productos grasos (vaselina, pomadas...) la cara de los pacientes.
- ✓ Manipular los aparatos con las manos limpias y sin grasa.
- ✓ No utilizar generadores de aerosol (laca, desodorantes...), disolventes (alcohol, gasolina...) en los aparatos , ni junto a los mismos.
- ✓ En caso de fuga, cerrar la llave o la válvula de alimentación del circuito que presente un fallo de estanqueidad. No utilizar nunca un recipiente que presente un defecto de estanqueidad y comprobar el buen funcionamiento del sistema de auxilio.
- ✓ Efectuar cualquier manipulación en recipientes de oxido nitroso, con guantes limpios adecuados a dicho uso y gafas de protección.
- ✓ No tocar nunca las partes frías o heladas de los aparatos.
- ✓ En caso de quemadura criogénica, enjuagar abundantemente con agua.
- ✓ Utilizar racores específicos para el oxido nitroso
- ✓ Recipientes criogénicos móviles: durante la utilización de los flexibles de paso, no sobrepasar nunca la presión máxima de servicio; no someter el flexible a un radio de curvatura demasiado pequeño; no dejar nunca el flexible en el suelo; supervisar el estado de la funda externa; y no engrasar nunca el flexible.
- ✓ Si la ropa se satura de oxido nitroso, alejarse de la fuente de oxido nitroso líquido y de los lugares que presenten riesgos de inflamación. Quitarse también dicha ropa.
- ✓ No utilizar racores intermedios para empalmados dispositivos que no encajen.
- ✓ Recipiente criogénico móviles: abrir de forma progresiva la llave o la válvula.
- ✓ Prever dispositivos de seguridad contra las sobre-presiones en cada circuito de oxido nitroso en el que haya riesgo de quedar líquido aprisionado entre dos válvulas.
- ✓ Utilizar elementos flexibles de conexión en las tomas murales, provistos de boquillas específicas para oxido de nitroso.

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

OXIGEN SALUD, S.A.  
C/ Pere IV, 543  
28020 Barcelona

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

68345

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

Fecha de la primera autorización: Enero de 2007

Fecha de la última renovación: Octubre 2018



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

Fecha de la última renovación: Enero 2020

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