

Resumo das características do medicamento

Garrafas

Protóxido de azoto medicinal

Gasin Médica

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protóxido de Azoto Medicinal Gasin, 98 % Gás medicinal liquefeito

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada dose contém mais 98 % v/v de óxido nitroso medicinal (N₂O) como princípio activo.

Para excipientes ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gás medicinal liquefeito

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Como auxiliar da anestesia geral, associada a todos os agentes administrados por via intravenosa ou por inalação.
- Como auxiliar da anestesia em salas de operações ou de parto.
- Como agente analgésico/sedativo

4.2 Posologia e modo de administração

• Como agente Anestésico

Quando utilizado em anestesia geral, o protóxido de Azoto Medicinal é geralmente administrado num intervalo de 35 a 75% (v/v), em mistura com Oxigénio medicinal.

Normalmente o Protóxido de Azoto não é, só por si, suficiente para criar uma anestesia adequada, por isso deve ser combinado, em doses adequadas, com outros anestésicos quando utilizado como anestésico.

O Protóxido de Azoto, tem interacção aditiva com a maior parte dos anestésicos (ver interacções em 4.5).

O Protóxido de Azoto Medicinal em combinação com o Oxigénio medicinal, utilizado numa proporção de uma parte de Oxigénio para duas partes de Protóxido de Azoto, cria uma mistura de aproximadamente 66% de Protóxido de Azoto e 33% de Oxigénio, originado o equivalente a 63% de CAM (Concentração alveolar Mínima).

Os efeitos do Protóxido de Azoto genericamente não variam com a idade, no entanto a interacção com outros anestésicos difere com a idade, criando um efeito ligeiramente mais pronunciado em idades mais avançadas. O efeito de diminuição relativa de CAM aumenta a partir dos 40-45 anos.

• Como agente analgésico e sedativo

O Protóxido de Azoto exhibe propriedades analgésicas e sedativas. Quando usado como agente único, em concentrações de 30%-60% (v/v), possui efeitos analgésicos e sedativos dose independentes.

Deve ser administrado durante todo o procedimento e/ou enquanto a dor subsistir.

A respiração, a circulação e os reflexos de defesa estão normalmente preservados nestas concentrações.

O Protóxido de Azoto não deve ser administrado em concentrações superiores a 70-75% (v/v), valores em que uma concentração de oxigénio mínima é assegurada. Em doentes com a oxigenação comprometida podem ser necessárias fracções de Oxigénio superiores a 30% (v/v)

4.3 Contraindicações

Durante a inalação de Protóxido de Azoto

Medicinal, bolhas de gás (embolia gasosa) e espaços internos cheios com gás podem expandir, devido à sua elevada difusibilidade.

Consequentemente a utilização de Protóxido de Azoto está contra indicada:

- Em doentes com sintomas de pneumotórax, enfisema bulhoso severo ou embolia gasosa;
- Em doentes que apresentem sinais persistentes de confusão, alteração das funções cognitivas ou outros sinais suspeitos de estarem relacionados com o aumento de pressão intracraniana.
- Após a realização de mergulho devido ao risco de problemas relacionados com a descompressão;
- Após by-pass cardio-pulmonar recente com circulação extra corporal;
- Durante ou imediatamente após uma pneumoencefalografia;
- Após injeções intra oculares de gás (ex. SF₆ e C₃F₈), até que se saiba que o gás foi completamente absorvido, devido ao risco de expansão de bolhas de gás podendo desencadear cegueira.
- Doentes com sinais de obstrução intestinal (ileus), pelo risco de expansão de bolhas intestinais.
- Protóxido de Azoto está também contra – indicado em:
- Doentes que apresentem hipersensibilidade ao Protóxido de Azoto;
- Doentes que apresentem uma diminuição do nível de consciência e/ou de cooperabilidade, quando usado em analgesia, pelo risco de perda de reflexos de protecção;
- Doente com insuficiência cardíaca ou disfunção cardíaca severa (ex. Pós cirurgia cardíaca), onde o seu ligeiro efeito cardiodepressor pode agravar a deterioração da performance cardíaca.
- Doentes com deficiência na vitamina B12 ou ácido fólico ou com perturbações genéticas a este nível.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A administração ou a exposição repetida ao protóxido de azoto pode conduzir a dependência. Devem ser tomadas precauções em doentes com história conhecida de abuso de substâncias ou em profissionais de saúde com exposição ocupacional ao protóxido de azoto.

O protóxido de azoto causa a inativação da vitamina B12, que é um cofator da metionina sintetase. Por conseguinte, há interferência no metabolismo dos folatos e a síntese de ADN é alterada após administração prolongada de protóxido de azoto. A utilização prolongada ou frequente de protóxido de azoto pode resultar em alterações megaloblásticas da medula óssea, mieloneuropatia e degeneração subaguda combinada da medula espinal. O protóxido de azoto não deve utilizado sem supervisão clínica cuidadosa e monitorização hematológica. Nestes casos, deve ser consultado um especialista em hematologia.

A avaliação hematológica deve incluir uma avaliação das alterações megaloblásticas nos eritrócitos e da hipersegmentação dos neutrófilos. A toxicidade neurológica pode ocorrer sem anemia ou macrocitose e com os níveis de vitamina B12 no intervalo normal. Em doentes com deficiência subclínica de vitamina B12 não diagnosticada, verificou-se toxicidade neurológica após exposições únicas ao protóxido de azoto durante a anestesia.

Advertências

- Como todo gás anestésico, é necessário que o lugar onde se administra esteja bem ventilado.
- É um gás comburentes, mais pesado do que o ar, pelo que se acumula em pontos baixos.
- A administração de Protóxido de Azoto é susceptível de aumentar a pressão no balão de insuflação (cuff) do tubo endotraqueal.
- Durante a introdução do Protóxido de Azoto no circuito do gás inspirado, este gás pode aumentar a concentração dos anestésicos halogenados (efeito segundo gás), facilitando a indução da anestesia.
- A administração de Protóxido de Azoto no

circuito diminui o caudal de vapor do halogenado libertado pelo vaporizador. Reciprocamente, a interrupção do Protóxido de Azoto aumenta a concentração libertada de halogenado. Por isso, aconselha-se a interromper o anestésico volátil halogenado antes do Protóxido de Azoto. Durante os minutos seguintes à interrupção do Protóxido de Azoto, existe uma hipoxémia de difusão. A concentração de oxigénio (FiO₂) no ar inalado pelo paciente deve ser aumentada durante este período.

- Se aparece uma cianose imprevista durante a anestesia com um aparelho alimentado por Protóxido de Azoto e Oxigénio, é necessário deter imediatamente a administração de Protóxido de Azoto. Se a cianose não diminuir, têm-se de ventilar o paciente com um balão manual cheio de ar ambiente.

Precauções na utilização

A utilização de Protóxido de Azoto será realizada com especial cuidado nas seguintes situações:

- Insuficiência cardíaca: No caso de aparecimento de hipertensão ou insuficiência cardíaca durante a administração de Protóxido de Azoto numa pessoa com esta patologia, deve-se interromper a administração do dito gás.
- Na cirurgia dos seios e do ouvido interno.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O Protóxido de azoto interage de forma aditiva quando combinado com outros fármacos de acção central (e.g. opióides, benzodiazepinas e outros psicotrópicos). Estas interacções têm na prática clínica, efeitos raros na redução de doses de necessárias dos outros agentes quando combinados com o Protóxido de azoto, causando menor depressão cardiovascular e respiratória e proporcionando uma recuperação mais rápida da ventilação espontânea.

O Protóxido de Azoto potencia o efeito do metotrexato ao nível do metabolismo do ácido fólico.

O uso de Protóxido de Azoto inactiva a vitamina B12 (co-factor para a síntese da metionina) a qual interfere no metabolismo do ácido fólico. Assim a síntese de ADN fica comprometida após administração prolongada de Protóxido de Azoto. Daqui resultam alterações megaloblásticas da medula óssea, e possível mieloneuropatia e degeneração sub-aguda da medula espinal (ver secção 4.8)

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Durante a gravidez, recomenda-se não ultrapassar uma concentração de 50% de Protóxido de Azoto na mistura inalada. Os estudos em animais mostraram potencial teratogénico (ver secção 5.3).

Anestesia obstétrica:

Devido à rápida passagem da barreira feto - placentária, recomenda-se interromper a administração de Protóxido de Azoto se o prazo de tempo entre a indução da anestesia e a extracção do feto ultrapassar os 20 minutos. Evitar o uso de Protóxido de Azoto em caso de sofrimento fetal.

Analgesia obstétrica:

A utilização de Protóxido de Azoto nesta indicação só pode ser realizada se se dispõem de um caudalímetro de segurança que impeça a administração de Protóxido de Azoto a uma concentração superior a 50%.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Recomenda-se não conduzir veículos e não utilizar máquinas durante as 24 horas posteriores a uma anestesia com Protóxido de Azoto.

4.8 Efeitos indesejáveis

Dependência, mieloneuropatia, neuropatia, degeneração subaguda da medula espinal (frequência desconhecida)

O Protóxido de Azoto Medicinal Gasin, quer seja utilizado como agente anestésico quer como agente analgésico/ sedativo pode originar os seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (> 1/100, > 1/10)

Doenças Gastrointestinais: Náuseas
Perturbações gerais e alterações do local de administração: tonturas; sensação de intoxicação (aplicável apenas quando utilizado como agente analgésico / sedativo).

Pouco frequentes (> 1/1000, <1/100)

Afecções do ouvido e do labirinto: Sensação de pressão no ouvido médio.
Doenças Gastrointestinais: Distensão abdominal; Aerocolia.

Muito Raros (< 1/10 000)

Doenças do Sangue e Sistema Linfático: Anemia Megaloblástica e Leucopénia.

Doenças do Sistema Nervoso: Polineuropatia e Mielopatia e convulsões generalizadas, com uma frequência desconhecida.

Em doentes que apresentem risco ou sinais óbvios de deficiência de vitamina B-12, ou se apresentar sintomas compatíveis com perturbações da metionina sintetase deve ser administração terapia de substituição da vitamina B-12.

4.9 Sobredosagem

As consequências de uma sobre dosagem de Protóxido de Azoto são devidas à privação em oxigénio e não a um efeito tóxico directo do Protóxido de Azoto.

No caso de sobre dosagem, existe o risco de cianose e de hipoxia. A administração de Protóxido de Azoto deve ser e o paciente ventilado (ar e oxigénio).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anestésico geral (sistema nervoso e central), código ATC NO1AX13

O Protóxido de Azoto é um gás incolor, quase inodoro, comburente e mais pesado que o ar.

É depressor do sistema nervoso central com um efeito dose - dependente. O seu baixo poder anestésico explica que, para a anestesia, deve ser utilizado associado com outros anestésicos voláteis ou administrado por via intravenosa.

Devido a um coeficiente reduzido de solubilidade no sangue e no tecido gorduroso, tem um efeito anestésico escasso, um início de acção rápido e uma eliminação rápida na interrupção da administração.

O seu poder analgésico observa-se em doses reduzidas (concentração baixa).

Actua aumentando o limiar da dor. É depressor da transmissão sináptica das mensagens nociceptivas e activa o sistema nervoso simpático cujos neurónios noradrenérgicos desempenham um papel na nocicepção.

Tem um efeito amnésico escasso e proporciona uma distensão muscular muito escassa.

A nível respiratório, observa-se um aumento do ritmo com diminuição de volume corrente sem hipercapnia.

A nível cardíaco, observa-se uma depressão do miocárdio, que há que ter em conta no caso de insuficiência ventricular esquerda. Existe um decréscimo moderado da contractilidade, um efeito menor nas condições de carga ventricular esquerda. Esta depressão circulatória moderada é, em grande parte, compensada pela elevação do tom simpático.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A absorção faz-se por via pulmonar e é muito rápida. Devido à importante difusão e a baixa solubilidade do Protóxido de Azoto, a concentração alveolar está próxima da concentração inalada em menos de cinco minutos.

A sua distribuição faz-se unicamente sob forma dissolvida no sangue. A concentração nos tecidos ricamente vascularizados, em particular o cérebro, está próxima da concentração inalada, em menos de cinco minutos.

Não sofre nenhum metabolismo e elimina-se por via pulmonar em poucos minutos num sujeito normalmente ventilado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração de Protóxido de Azoto em animais, em concentrações elevadas e com uma duração prolongada e repetida durante o período de organogénese, fez com que se manifestasse um efeito teratogénico. No entanto, as condições experimentais estão longe da prática clínica humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

O Protóxido de Azoto é um comburente, permite e acelera a combustão. É incolor, inodoro, mais denso que o ar e asfixiante. O grau de incompatibilidade dos materiais com Protóxido de Azoto depende das condições de pressão de aplicação do gás.

No entanto, os riscos de inflamação mais importantes na presença de Protóxido de Azoto afectam os corpos combustíveis, em particular os corpos gordurosos (óleos, lubrificantes) e os corpos orgânicos (tecidos, madeira, papel, matérias plásticas, etc.) e podem inflamar-se em contacto com o Protóxido de Azoto, quer seja de forma espontânea ou sob o efeito de uma faísca, chama ou ponto de ignição.

O Protóxido de Azoto pode formar misturas explosivas em associação com gases ou vapores de anestésicos inflamáveis, inclusive na ausência de oxigénio, e vapores nitrosos tóxicos em caso de incêndio.

6.3 Prazo de validade

6 Meses

6.4 Precauções especiais de conservação

- Os Recipientes criogénicos fixos (tanques) :
- Devem instalar-se ao ar livre numa zona limpa, sem materiais inflamáveis, reservada ao armazenamento de gases de uso medicinal.
- É proibido fumar, olear os equipamentos e fazer fogo na zona onde estão localizados os tanques.
- Não se deve estacionar na zona dos tanques.
- É necessário vigiar o perigo de asfixia.
- Os tanques devem estar protegidos do risco de choque, em particular os elementos de enchimento, de vazio e de segurança (válvulas, manómetros), de fontes de calor ou de ignição, de temperaturas superiores a 50°C e de materiais combustíveis.
- A pressão no interior das canalizações de distribuição desde o tanque não deve ultrapassar 10 bar.

Natureza e conteúdo do recipiente

- Os tanques são recipientes fixos criogénicos de aço inoxidável.
- Têm distintas capacidades médias: 3.000, 6.000 e 10.000 litros.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Protóxido de Azoto está reservado para uso exclusivo médico.

O Protóxido de Azoto Medicinal deve ser utilizado exclusivamente em misturas com Oxigénio medicinal, a concentração de oxigénio (FIO₂) nunca deve ser inferior a 21%.

Para evitar acidentes, devem respeitar-se as seguintes premissas:

- A projecção de líquido provocaria queimaduras graves de tipo criogénico (muito frio). Em caso de queimadura, aclarar abundantemente com água.
- Ventilar se possível o lugar de utilização.
- Comprovar o bom estado dos materiais antes da sua utilização.
- Efectuar qualquer manipulação sobre recipientes de Protóxido de Azoto usando luvas limpas e adaptadas a esse uso e sem gorduras e óculos de protecção.
- Nunca tocar nunca nas partes frias ou com resíduos de material.
- Manipular o material com as mãos limpas e isentas de gordura.
- Utilizar racor específicos para Protóxido de Azoto.
- Utilizar flexíveis de ligação às tomadas murais previstas com tubulares específicos de Protóxido de Azoto medicinal.
- Não utilizar racor intermédio que permita conectar dois dispositivos que não encaixam.
- Verificar previamente a compatibilidade dos materiais em contacto com o Protóxido de Azoto Medicinal.
- Não fumar, não se aproximar de chama nem olear.

IMPORTANTE:

- Nunca introduzir nunca este gás num aparelho que possa haver a suspeita de conter corpos combustíveis e em particular corpos gordurosos.
- Nunca limpar com produtos combustíveis e em particular corpos gordurosos, os recipientes que contêm este gás, as válvulas, juntas, dispositivos de fecho, assim como os circuitos.
- Não aplicar substâncias gordurosas (vaselina, pomadas, etc.) no rosto dos pacientes.
- Não utilizar geradores de aerossóis (laca, desodorizantes, etc.), de dissolvente (álcool, gasolina, etc.) sobre o material nem na sua proximidade.
- Quando a temperatura ambiente é baixa ou no caso de alto consumo, o caudal pode diminuir, inclusive ser interrompido devido a uma pressão insuficiente.
- Evitar utilizar Protóxido de Azoto Medicinal a uma temperatura inferior a 0 °C para não provocar uma queda de pressão no caso de utilização intensiva.
- Nunca utilizar o Protóxido de Azoto Medicinal para ensaios de estanquicidade, para a alimentação de acessórios pneumáticos e para os casquilhos das tubagens.
- O valor limite médio de exposição (durante 8 horas) ao Protóxido de Azoto fixa-se em 25 ppm para a exposição do pessoal.
- Efectuar uma ventilação sistemática do lugar de utilização, evacuando os gases expirados para o exterior e evitando os lugares onde poderiam acumular-se. É conveniente, antes de qualquer utilização, assegurar-se da possibilidade de evacuar os gases em caso de acidente ou de fuga intempestiva.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gasin II – Gases Industriais Unipessoal Lda
Rua do Progresso, 53-Perafita, Apartado 3051,
4451-801 Leça da Palmeira
Portugal
Tel : + 22 999 83 00

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5119458;5119441;5119466

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 23 Junho de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

14/05/2019

Resumo das características do medicamento

Track

Protóxido de azoto medicinal

Gasin Médica

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protóxido de azoto medicinal gasoso
GASIN,100%v/v , gás medicinal liquefeito

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Protóxido de azoto medicinal (N2O), 100% v/v

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gás medicinal liquefeito.

O protóxido de azoto é um gás incolor e insípido com um odor adocicado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- O protóxido de azoto em concentração equimolar com oxigénio (50% v/v de protóxido de azoto com 50% v/v de oxigénio) é administrado como analgésico com propriedades anestésicas fracas para intervenções dolorosas de curta duração, como parte de uma assistência clínica aguda no tratamento de traumatismos e queimaduras, intervenções odontológicas, partos e cirurgia de otorrinolaringologia.
- O protóxido de azoto é usado como anestésico básico em combinação com anestésicos de inalação, anestésicos intravenosos (tiopental, propofol), opiáceos e/ou relaxantes musculares. O oxigénio medicinal é misturado num mínimo de 21% v/v.

4.2 Posologia e modo de administração

Dosagem

Quando o protóxido de azoto é usado numa mistura equimolar com oxigénio para finalidades analgésicas, a exposição do doente deve ser limitada a 1 hora e não deve ser repetida durante mais de 15 dias consecutivos.

Para obter anestesia, o protóxido de azoto medicinal gasoso funciona como anestésico básico. O protóxido de azoto medicinal gasoso com uma concentração máxima permissível de apenas 79% v/v não pode induzir anestesia. Em combinação com outros anestésicos de inalação, o protóxido de azoto medicinal gasoso garante uma absorção acelerada dos anestésicos de inalação através do efeito de "concentração e gás secundário". O tempo de indução será de 2 a 5 minutos. Durante a indução, a concentração de protóxido de azoto medicinal gasoso atingirá um máximo de 79% v/v. Depois da indução, a quantidade necessária de protóxido de azoto será entre 50 e 70% v/v, suplementada com oxigénio medicinal.

Se for utilizado um segundo anestésico de inalação, a respetiva dosagem dependerá da quantidade de protóxido de azoto (% por volume) administrada. A dose do segundo anestésico pode ser calculada com a seguinte fórmula: dosagem CMP (100% - % protóxido de azoto).

As informações relativas à dosagem de manutenção do protóxido de azoto medicinal gasoso e de anestésicos de inalação adicionais podem ser encontradas nas respetivas informações sobre os produtos. No caso de combinação com anestésicos intravenosos, será calculada e administrada uma dose reduzida do anestésico intravenoso com base na Concentração Alveolar Mínima teórica para o protóxido de azoto medicinal gasoso (cerca de 105% v/v). A concentração inalada de protóxido de azoto medicinal gasoso não excederá 70% v/v e será revista para baixo em sintonia com os parâmetros clínicos exposição ininterrupta (>24 horas) ao protóxido de azoto medicinal gasoso aumenta o risco de depressão da medula óssea. Em caso de

dose excessiva, a concentração de ventilação com oxigénio deve ser aumentada (ver Secção 4.9).

Método de administração

O protóxido de azoto medicinal gasoso é administrado exclusivamente por inalação, depois de misturado com uma quantidade mínima de 21% de oxigénio, por meio de equipamento especial e com máscara facial justa.

A administração deve ser efetuada por pessoal com a devida formação em salas com boa ventilação, usando, por exemplo, uma fonte de extração com uma máscara dupla. Para intervenções odontológicas, recomenda-se a utilização de máscaras duplas para nariz. Em ambulâncias, o equipamento de administração pode ser ligado a um sistema de extração ou pode usar-se uma máscara dupla e uma máscara de queixo. As atuais diretrizes profissionais e a legislação de saúde e segurança para a administração de protóxido de azoto medicinal gasoso, em particular as relativas a grávidas, têm de ser respeitadas.

Quando o protóxido de azoto medicinal gasoso for utilizado no bloco operatório, existe um risco acrescido de perda de consciência e coma. Neste ambiente, a administração de protóxido de azoto medicinal gasoso como analgésico apenas é aceitável numa mistura equimolar com 50% v/v de oxigénio. O equipamento usado não pode permitir a administração de misturas com mais de 50% de protóxido de azoto medicinal gasoso.

4.3 Contraindicações

- Doentes para os quais é indicada respiração com oxigénio puro.
- Perturbações da consciência que impeçam a assistência do doente.
- Distúrbios associados a espaços que contenham ar (pneumotórax, enfisema bulhoso,
- doença dos mergulhadores ou mal de descompressão, ar livre no abdómen).
- Mulheres durante os três primeiros meses de gravidez.
- Hipertensão intracraniana
- Obstruções intestinais agudas
- Traumatismo facial na área em que a máscara é colocada no rosto
- Após injeção intra-ocular com gás (SF6, C3F8), devido ao risco de uma expansão
- acrescida do gás, sendo a cegueira uma possível consequência
- Em caso de deficiência de vitamina B12 no início da gravidez.

4.4 Advertências especiais e precauções de utilização

Devido aos altos níveis de protóxido de azoto medicinal gasoso normalmente usados para indução, o azoto deve ser expulso do sistema antes da administração. O doente também deve ser sobre ventilado com oxigénio.

A fração de oxigénio na mistura de gás inalada (FiO2) deve ser mantida a pelo menos 21% durante a fase de indução. Na prática é frequente usar 30% como limite inferior. A fração de oxigénio inalado pode, se necessário, ser aumentada para 100%. A tensão (pressão) do oxigénio deve permanecer acima de 8,0 kPa, ou 60 mm de mercúrio, com uma saturação de oxigénio na hemoglobina (> 90%). É necessária uma monitorização regular com a medição da tensão arterial de oxigénio (PaO2) ou oximetria de pulso (saturação de oxigénio arterial (SpO2)) e avaliação clínica. Deve tentar-se obter a menor concentração efetiva de oxigénio na inalação de ar para cada doente.

Em casos imprevistos de cianose durante a anestesia com um dispositivo que administra oxigénio com protóxido de azoto medicinal gasoso, deve interromper-se, antes de mais o fornecimento de protóxido de azoto medicinal gasoso.

Se a cianose não desaparecer rapidamente, o doente deve ser ventilado mecanicamente usando um balão cheio de ar. Na eventualidade de nova

ocorrência, os tratamentos de anestesia na área de tratamento devem ser interrompidos e deve ser feita uma análise dos gases fornecidos pela válvula de ligação.

Pode ocorrer hipoxia quando a administração da mistura de protóxido de azoto medicinal gasoso e oxigénio é interrompida, induzida pela fuga de protóxido de azoto medicinal gasoso do corpo para os pulmões. Ao interromper a administração do protóxido de azoto medicinal gasoso, os pulmões podem ser temporariamente ventilados com 100% de oxigénio medicinal.

A monitorização da pressão e saturação de oxigénio deve continuar durante 15 minutos após a administração do protóxido de azoto medicinal gasoso ter sido interrompida.

Nas seguintes situações, a administração do protóxido de azoto medicinal gasoso deve ser realizada com cuidados particulares:

- A administração de protóxido de azoto medicinal gasoso pode aumentar a pressão no balão de um tubo na traqueia. e noutros balões insuflados que possam estar a ser usados para outros procedimentos (balões de oclusão de vasos). Os dispositivos médicos insuflados com ar podem avariar (por ex., romper-se) quando expostos a anestesia geral azotada.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Doentes hipovolémicos por motivo de choque ou de falha cardíaca (hipotensão grave).
- Doentes com uma deficiência de vitamina B12 não medicada, anemia de Biermer, doença de Crohn e vegetarianos. Devido à interferência do protóxido de azoto com a vitamina B12, pode desenvolver-se anemia megaloblástica, que pode ser revertida pela administração de ácido fólico. Podem ainda desenvolver-se perturbações do sistema nervoso, resultando em falha na metilação das proteínas básicas nas bainhas de mielina
- Doentes tratados com bleomicina, devido ao aumento de concentração de oxigénio durante a técnica sedativa por inalação que resulta num risco acrescido de toxicidade pulmonar.
- Anemia falciforme
- Durante o parto, não se recomenda a administração de o protóxido de azoto medicinal gasoso combinado com opiáceos uma vez que pode reduzir o nível de consciência.
- A administração protóxido de azoto deve ser interrompida pelo menos 15 minutos antes da injeção de um gás oftalmológico. Após uma injeção intraocular tem de decorrer um período de tempo suficiente devido ao risco de perturbações da visão. Pacientes submetidos à cirurgia oftalmológica NAO devem receber anestesia com protóxido de azoto durante um período de pelo menos 3 meses.
- Em caso de utilização concomitante de benzodiazepinas para tratar o medo durante as intervenções odontológicas, uma vez que pode ocorrer perda de consciência.

O protóxido de azoto medicinal gasoso é um gás incolor com um odor ligeiramente adocicado. Não é tóxico nem inflamável mas promove a combustão, é mais pesado do que o ar e acumula-se em pontos baixos.

Quando o protóxido de azoto medicinal gasoso é usado, acaba gradualmente no ar ambiente do doente. O uso de máscaras faciais de extração dupla e um nível suficientemente alto de ventilação (20 vezes por hora) deve assegurar que a concentração média permaneça abaixo do valor CMP definido (concentração máxima permissível de 50 ppm ou 152 mg/m³). Foram relatados casos de fertilidade reduzida e anomalias congénitas em pessoal médico e paramédico devido à exposição repetida ao protóxido de azoto medicinal gasoso em áreas com fraca ventilação. Em particular, as exposições elevadas de mulheres grávidas durante o segundo e terceiro mês após o último período menstrual são consideradas responsáveis por estes casos. Se não puderem ser evitadas exposições elevadas durante este período, estas funcionárias não devem exercer atividade em áreas onde estas exposições elevadas possam ocorrer. Além disso, devem ser respeitados os regulamentos atuais

relacionados com o uso de protóxido de azoto medicinal gasoso.

Como regra geral, recomenda-se que os profissionais evitem uma inalação direta prolongada do ar exalado pelos doentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não são conhecidos estudos de interações farmacocinéticas entre medicamentos.

O protóxido de azoto medicinal gasoso interage diretamente com os receptores de opiáceos (subtipos OP2 e OP3), receptores de GABA (subtipo A) e receptores de glutamato (subtipo NMDA).

A interação com outros medicamentos concomitantes pode ser explicada por estas interações.

Todos os anestésicos de inalação interagem com os receptores de GABA e de glutamato e possuem um efeito aditivo à ação sedativa do protóxido de azoto medicinal gasoso.

O protóxido de azoto medicinal gasoso baixa a Concentração Alveolar Mínima dos anestésicos de inalação. O protóxido de azoto medicinal gasoso é usado para reduzir a dose necessária dos outros anestésicos, mas também para encurtar o tempo de indução quando são usados anestésicos de inalação.

Os opiáceos possuem um efeito aditivo à ação analgésica e sedativa do protóxido de azoto medicinal gasoso.

As benzodiazepinas e os barbitúricos interagem com o recetor de benzodiazepinas e um ponto de ligação alostérico respetivamente no complexo recetor de GABA e intensificam o efeito do protóxido de azoto medicinal gasoso.

O uso de protóxido de azoto medicinal gasoso combinado com sedativos pode causar hemoglobina não saturada.

O protóxido de azoto medicinal gasoso intensifica o efeito relaxante dos músculos em relaxantes musculares não despolarizantes de bloqueio neuro-muscular, incluindo cisatracúrio, pancurónio, galamina, tubocurarina e vecurónio.

O efeito antiproliferativo do protóxido de azoto medicinal gasoso é baseado na desativação da vitamina B12 pelo protóxido de azoto medicinal gasoso. Este efeito desaparece quando a administração do protóxido de azoto medicinal gasoso é interrompida e com a administração simultânea de vitamina B12. Devido à desativação da vitamina B12 pelo protóxido de azoto medicinal gasoso, aumenta a toxicidade do nitroprussiato de sódio e do metotrexato.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados limitados relacionados com o uso a curto prazo de protóxido de azoto na gravidez humana não revelam um risco acrescido de anomalias congénitas. O protóxido de azoto medicinal gasoso pode, em casos raros, causar depressão respiratória no recém-nascido.

Na pesquisa experimental em animais, foi observada toxicidade reprodutiva (ver Secção 5.3).

Durante a gravidez, o protóxido de azoto só deve ser usado como medicamento se for estritamente necessário. O uso frequente ou prolongado deve ser evitado. Quando usado durante o parto, deve verificar-se a possibilidade de depressão respiratória no recém-nascido.

Aleitamento

Não existem dados relacionados com a excreção de protóxido de azoto medicinal gasoso no leite materno. No entanto, após uma administração de curto prazo de protóxido de azoto medicinal gasoso não é necessário interromper o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do protóxido de azoto medicinal gasoso sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

são consideráveis. Não deve conduzir durante 24 horas após uma anestesia geral com protóxido de azoto medicinal gasoso em combinação com outros anestésicos ou analgésicos.

Após a interrupção da administração de curto prazo de protóxido de azoto medicinal gasoso para obter analgesia, os doentes externos que precisem de conduzir ou de utilizar máquinas devem ser observados até terem desaparecido quaisquer efeitos secundários e o doente estar de novo desperto, como estava antes da administração do protóxido de azoto medicinal gasoso.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis foram classificados para os vários sistemas de órgãos. A classificação baseada na frequência não é atualmente possível porque não foram realizados estudos estruturados para esta finalidade. Com base na literatura, foi possível realizar um cálculo razoável de frequência, que é indicado no resumo a seguir.

Descrição das frequências: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($< 1/10\ 000$, $> 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

(TABLA 1)

4.9 Sobredosagem

As consequências de uma dose excessiva de protóxido de azoto medicinal gasoso causam uma deficiência aguda de oxigénio e não estão relacionadas com os efeitos ligados à interação do protóxido de azoto medicinal gasoso ou com a desativação da vitamina B12 pelo protóxido de azoto medicinal gasoso. A deficiência em oxigénio pode, dependendo da severidade e duração, causar hipoxia ou cianose. Em caso de sobredosagem, a administração do protóxido de azoto medicinal gasoso deve ser interrompida imediatamente e o doente deve ser ventilado ativo ou passivamente com ar ou oxigénio, até ser atingido um nível normal de saturação de oxigénio.

5. PROPRIEDADE FARMACOLÓGICAS

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Grupo farmacoterapêutico: outros anestésicos gerais ATC código = N 01 AX 13

O protóxido de azoto Gasin é um anestésico relativamente fraco com boas propriedades analgésicas. A atividade analgésica do protóxido de azoto Gasin baseia-se em um efeito sobre os receptores de opiáceos; a ação anestésica do protóxido é provocada pela interação com receptores GABA e glutamato.

O Protóxido de azoto Gasin não têm efeito relaxante muscular. Em uma concentração de 50% o efeito do Protóxido de Azoto Gasin é analgésico; um efeito anestésico ocorre em uma concentração de 105% (MAC). A anestesia só pode ser induzida de o Protóxido de azoto Gasin for combinado com outro anestésico administrado por via intravenosa ou por inalação. Em combinações com outros anestésicos de inalação, uma concentração de 50-70% de protóxido de azoto medicinal irá diminuir a concentração mínima média de alveolar (MAC) necessária para anestesia em cerca de 50%.

Protóxido de azoto Gasin não tem efeito direto na função pulmonar e na troca gasosa. Contudo o Protóxido de azoto Gasin tem um efeito indireto na troca gasosa, já que se dissolve melhor no sangue do que o azoto. O protóxido de azoto Gasin é, portanto, tomado mais rapidamente nos pulmões do que o azoto, resultando consequentemente que as concentrações (pressões parciais) de outros gases, oxigénio e potencialmente outros anestésicos inalados ao mesmo tempo aumentem. Durante a fase inicial (5 minutos) da administração

de Protóxido de azoto Gasin, a absorção de outros gases será aumentada até que se alcance um equilíbrio entre a quantidade de Protóxido de azoto Gasin inalado e expirado. Durante a fase inicial da administração do Protóxido de azoto Gasin a concentração de dióxido de carbono no ar expirado será maior.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

O protóxido de azoto medicinal gasoso inalado é absorvido por uma troca gasosa dependente da pressão entre o gás alveolar e o sangue capilar que atravessa os alvéolos.

O protóxido de azoto medicinal gasoso é transportado em forma dissolvida com a circulação sistémica a todos os tecidos do corpo. O protóxido de azoto medicinal gasoso é rapidamente absorvido após a inalação. A concentração alveolar aproxima-se da concentração inalada no espaço de 5 minutos. O efeito inicia-se depois de 2 a 5 minutos.

O coeficiente de distribuição de sangue e gás é baixo a 0,47.

Distribuição:

A concentração nos tecidos com boa irrigação sanguínea, particularmente o cérebro, aproxima-se da concentração inalada no espaço de 5 minutos. O protóxido de azoto medicinal gasoso dissolve-se 35 vezes melhor no sangue do que o azoto.

Consequentemente, difunde-se mais rapidamente numa cavidade fechada com ar, do que o azoto se difunde. Se a cavidade tiver paredes rígidas, a pressão aumenta; se as paredes não forem rígidas, o volume aumenta. Isto causa contra-indicações em caso de pneumotórax, embolismo gasoso e ar livre no abdómen.

Metabolismo:

O protóxido de azoto medicinal gasoso não é metabolizado e a única transformação existente é a relacionada com a reação com a vitamina B12.

Eliminação:

O protóxido de azoto medicinal gasoso é rapidamente excretado sem alteração através dos pulmões e uma pequena porção através dos intestinos e da pele.

5.3 Dados de segurança pré-clínicos

Em roedores, redução da fertilidade, aumento da mortalidade fetal, aumento do risco de aborto, redução do crescimento fetal, anormalidades esqueléticas e inverso situs foram relatados após exposição contínua a altos níveis de protóxido de azoto. A exposição a curto prazo ao protóxido de azoto pode causar danos aos neurónios do córtex singular/retrosplénico posterior, que é reversível. Uma exposição adicional pode levar à morte das células neuronais. Esses efeitos neurotóxicos, incluindo a morte celular, podem ser evitados por anestésicos miméticos GABA.

A duração do bloqueio do receptor de glutamato (subtipo NMDA) parece ser um fator crucial neste caso. Não está claro se, e se sim, até que ponto, esses efeitos podem ser esperados em humanos e os efeitos até agora não foram relatados, apesar do protóxido de azoto se encontrar em uso há mais de 150 anos. Tendo em vista que o protóxido de azoto só é administrado em doses mais altas durante a anestesia, e de preferência por menos de 6 horas, e que a coadministração de outros anestésicos está sempre envolvida, não pode ser adequadamente avaliada até que ponto esses efeitos são reduzidos ou prevenidos por tais anestésicos. O protóxido de azoto inativa a vitamina B12, uma coenzima da síntese de metionina, enzima responsável pela formação de tetrahidrofolato e metionina, que são necessários para os processos de síntese de DNA e metilação no corpo.

Os dados não clínicos não revelaram o potencial genotóxico.

TABLA 1

SOC (CLASSIFICAÇÃO POR SISTEMA/ÓRGÃO)	MUITO FREQUENTES	FREQUENTES	POUCO FREQUENTES	RAROS	MUITO RAROS	FREQUENCIA DESCONHECIDA
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo					Anemia megaloblástica Granulocitopenia (Após administração por mais de 24 horas, pressupõe-se que uma única exposição de até 6 horas não constitui risco ou muito raramente constitui risco para pessoas sem perturbações hematológicas prévias)	
Distúrbios cardíacos					Arritmia Insuficiência cardíaca	
Distúrbios congénitos, familiares e genéticos					Múltiplas anomalias congénitas (em pessoal médico ou paramédico devido a exposição repetida)	
Distúrbios do ouvido e labirinto		Distúrbio do ouvido médio (aumento temporário de pressão e/ou volume das cavidades fechadas).				
Distúrbios oculares		Hipertensão ocular (aumento temporário de pressão e/ou volume) Dor ocular Oclusão da artéria retiniana Cegueira				
Distúrbios gastrintestinais	Náuseas Vómitos Distensão abdominal (aumento temporário de pressão e/ou volume dos intestinos e espaço abdominal)					
Distúrbios gerais e problemas no local de administração					Perturbações do equilíbrio	
Distúrbios hepatobiliares					Necrose hepática	
Lesões, envenenamento e complicações relacionadas com procedimentos					Síndrome de hiperperusão cerebral Complicações com dispositivos médicos (pressão crescente em balões insuflados)	
Distúrbios nutricionais e metabólicos					Déficite de vitamina B12 - Hiperhomocisteinemia (ambas podem ocorrer numa só exposição com duração máxima de 6 horas)	
Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					Fraqueza muscular	
Distúrbios do sistema nervoso				Mielopatia Subaguda combinada com degeneração do cordão Polineuropatia	Epilepsia - Aumento da pressão intracraniana Neuropatia periférica* Encefalopatia - Distúrbios sensoriais Reflexos anómalos Cefaleias Depressão no nível de consciência	Dependência, mieloneuropatia, neuropatia, degeneração subaguda da medula espinal.
					*Muito rara numa só exposição com duração máxima de 6 horas em pessoas sem déficite de vitamina B12	
Distúrbios psiquiátricos			Alucinações (podem ocorrer efeitos psicodislépticos na ausência de combinação com outro anestésico. Uma combinação deste tipo é normal, uma vez que o protóxido de azoto é simplesmente um auxiliar de anestesia).		Distúrbios psicóticos Estado confuso Ansiedade Euforia	Vício
Distúrbios do sistema reprodutor e mamário					Infertilidade (em pessoal médico ou paramédico devido a exposição repetida)	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Hipoxia (por vários minutos após o final da administração do protóxido de azoto)				Pneumotórax	
Distúrbios vasculares					Hipotensão Choque	

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existem excipientes presentes.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

- As garrafas de gás devem ser armazenadas entre -20°C e +65°C.
- As garrafas de gás devem ser armazenadas numa

área bem ventilada, destinada exclusivamente ao armazenamento de gases medicinais. Esta área de armazenamento não deve conter nenhum material combustível.

- É proibido o contacto com gorduras, óleos ou outros hidrocarbonetos.
- As garrafas de gás devem ser armazenadas numa posição vertical. As garrafas com fundo redondo devem ser armazenadas verticalmente num caixote.
- As garrafas de gás devem estar protegidas contra quedas ou choques, por exemplo, utilizando as seguintes precauções: fixando as garrafas de gás ou colocando-as num suporte específico.
- As garrafas de gás contendo um tipo diferente de gás ou um gás de composição diferente devem ser armazenadas separadamente.

- As garrafas de gás não devem ser armazenadas perto de fontes de calor.
- As garrafas de gás devem ser armazenadas cobertas e protegidas contra os efeitos das intempéries.
- As válvulas das garrafas de protóxido de azoto estão equipadas com um disco de rutura para evitar que a garrafa rebente devido a pressão excessiva no interior da garrafa. O disco de rutura pode rebentar em resultado de temperatura excessiva, fazendo com que o conteúdo total da garrafa seja libertado.
- Nessa eventualidade, não entre na área de armazenamento e ventile a área devidamente até esta ser examinada por um perito.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O protóxido de azoto medicinal gasoso é embalado no estado liquefeito sob pressão em garrafas de gás com a sua própria pressão de gás. Estas são fabricadas em aço ou alumínio. A cor da parte superior da garrafa é azul. As válvulas são fabricadas em latão, aço inoxidável ou alumínio.

As garrafas de gás com uma capacidade de x litros contêm y quilos (unidade de massa) de gás de protóxido de azoto medicinal gasoso a 15 °C.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Conteúdo (x) em litros	0.5	1	2	3	4	5	7	10	13	15
Numero de quilogramas de Protóxido de azoto (y)	0.375	0.75	1.50	2.25	3.00	3.75	5.25	7.50	9.75	11.25
Conteúdo (x) em litros	20	25	30	40	50	450 (9x50)	600 (12x50)	800 (16x50)	900 (18x50)	
Numero de quilogramas de Protóxido de azoto (y)	15.00	18.75	22.50	30.00	37.50	337.50	450.00	600.00	675.00	
Cilindro de Gás – Protóxido de Azoto (ver nota (1))										
Conteúdo (x) em litros	0.5	1	2	3	4	5	7	10	13	15
Cilindro de gás material e tipo de válvula	s,a & p,h	s,a & p,h	s,a & p,h	s,a & p,h	s,a & p,h					
Conteúdo (x) em litros	20	25	30	40	50	450 (9x50)	600 (12x50)	800 (16x50)	900 (18x50)	
Cilindro de gás material e tipo de válvula	s,a & p,h	s,a & p,h	s & p,h	s & p,h	s & p,h	s & h	s & h	s & h	s & h	
nota (1): s: cilindro de gás de aço a: cilindro de gás de alumínio ou alumínio revestido a plástico p: válvula pin-index h: Válvula normal com volante										

6.6 Precauções especiais de eliminação, manuseamento e utilização.

Siga as instruções do seu fornecedor, em particular:

- A administração de protóxido de azoto medicinal gasoso só pode ser levada a cabo se for usada a pressão adequada e controlo da taxa de fluxo entre a garrafa e o doente.
- A garrafa deve ser colocada numa posição vertical antes de a válvula da garrafa ser aberta e deve ser mantida verticalmente durante a administração.
- A administração do protóxido de azoto medicinal gasoso deve ser efetuada juntamente com a administração de oxigénio, por meio de um misturador protegido. A pressão do protóxido de azoto medicinal gasoso na tubagem deve ser sempre inferior à pressão do oxigénio.
- Quando forem usados misturadores variáveis, recomenda-se a monitorização com um analisador de oxigénio.
- Se a garrafa de gás apresentar danos visíveis ou se suspeitar que sofreu danos causados por temperaturas extremas ou que esteve exposta a temperaturas extremas, a garrafa não deve ser usada.
- Deve evitar o contacto com gorduras, óleos ou outros hidrocarbonetos.
- Apenas pode ser usado equipamento adequado para utilização com a garrafa de gás específica e com o gás específico.

- Não deve usar alicates nem outras ferramentas para abrir ou fechar a válvula da garrafa de gás, a fim de evitar danos.
- Não podem ser feitas quaisquer alterações ao formato de embalagem.
- Não é permitida a transferência de gás sob pressão.
- Todas as instalações a serem usadas, tais como locais de armazenamento, redes de distribuição, canalizações, pontos de ligação e ligações devem estar conformes com a legislação em vigor.
- O protóxido de azoto medicinal gasoso é um gás comburentes não tóxico, mais pesado que o ar. Em combinação com gases ou fumos anestésicos combustíveis pode formar misturas explosivas, mesmo na ausência de oxigénio.
- O protóxido de azoto pode fazer com que materiais incandescentes ou em combustão lenta ou latente se incendeiem subitamente. Por este motivo não é permitido fumar ou acender qualquer tipo de chama na vizinhança das garrafas de gás.
- No caso de fugas, a válvula da garrafa de gás deve ser imediatamente fechada, se isto puder ser feito com segurança. Se a válvula não puder ser fechada, deve deixar que a garrafa se esvazie de forma segura num local exterior.
- As válvulas das garrafas vazias devem ser fechadas.
- Devolva a garrafa ao fornecedor após a utilização.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GASIN II – Gases Industriais Unipessoal Lda
 Rua do Progresso, 53 – Perafita
 Apartado 3051
 4451-801 Leça da Palmeira

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5193057; 5193040

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

17/06/2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO