



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-55867637-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-55867637-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma AIR LIQUIDE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KALNOX / ÓXIDO NITROSO MEDICINAL – OXÍGENO MEDICINAL, Forma Farmacéutica y Concentración: GAS MEDICINAL COMPRIMIDO / ÓXIDO NITROSO MEDICINAL 50% V/V – OXÍGENO MEDICINAL 50% V/V; aprobada por Certificado N° 59.395.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma AIR LIQUIDE ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KALNOX / ÓXIDO NITROSO MEDICINAL – OXÍGENO MEDICINAL, Forma Farmacéutica y Concentración: GAS MEDICINAL COMPRIMIDO / ÓXIDO NITROSO MEDICINAL 50% V/V – OXÍGENO MEDICINAL 50% V/V; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2022-12394570-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-12394514-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-12394595-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.395, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-55867637-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Proyecto de rótulo. Etiqueta Kalnox.



# KALNOX®

**Mezcla 50 % v/v de óxido nitroso medicinal y 50 % v/v de oxígeno medicinal**

**PRODUCTO FARMACÉUTICO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL.**

Certificado ANMAT N° 59.395 Director Técnico Farmacéutico: Mariano Pascualini Matrícula Provincial: 19.675.

**IMPORTANTE:** El empleo y dosificación de este gas debe ser prescripto por un médico. No sobrepasar la posología indicada. **PELIGRO.** Gas Comburente. Contiene gas a presión; puede explotar si se calienta. Puede provocar o agravar un incendio. Mantener alejado de ropa y otros materiales combustibles. Mantener las válvulas y conexiones libres de aceite y grasa. En caso de incendio detener la fuga si se puede hacerse sin riesgo. N° ONU 3157 CAS N° 10024-97-2. CAS N° 7782-44-7.

**ADVERTENCIA Y CONSIGNAS DE SEGURIDAD:**



No fumar, no situar en proximidad de llamas. Evite acumulación de gas en ambiente. La descomposición térmica produce productos tóxicos los cuales pueden ser corrosivos en presencia de humedad. Utilice este cilindro en posición vertical sobre su base. Asegúrese que las roscas a conectar estén en buen estado. Ajuste bien la conexión del reductor. Verifique pérdidas con agua jabonosa. Asegúrese que el tornillo de la regulación del reductor este desenroscado antes de abrir la válvula. Abra la válvula lentamente parado al costado del reductor. Si tiene dificultades con la válvula, devuelva el cilindro. No golpee ni exponga al calor el cilindro incluyendo cargas electrostáticas. Devuelva el cilindro con su válvula cerrada y con 1,5 kg/cm<sup>3</sup> mínimo de presión. Evite contacto con cualquier lubricante o combustible. No lubrique las válvulas ni las conexiones. No desmonte la tapa fija, No reemplace empaquetaduras que no sean originales. No use herramientas neumáticas. No remover esta etiqueta. No sobrescribir esta etiqueta ni el cilindro. Más información sobre el uso y el almacenamiento en prospecto adjunto.

**Leer el prospecto antes del uso del producto.**

**USO TERAPÉUTICOS E INDICACIONES:** Analgesia general en intervenciones dolorosas de corta duración o en caso de dolor leve a moderado en el adulto o en el niño de más de un mes. Sedación en atención dental, en el lactante, los niños y el adolescente, pacientes ansiosos o pacientes discapacitados.

Analgesia obstétrica, en medio hospitalario exclusivamente, a la espera de la analgesia epidural o en caso de rechazo o imposibilidad de realizarla. **CONTRAINDICACIONES** y otros: información en prospecto adjunto.

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:** Almacenar en un lugar bien ventilado. Evite temperaturas inferiores a 0 °C y superiores a + 50 °C. En caso de temperaturas o sospecha de temperatura fuera de la indicadas (0°C a 50°C), leer el prospecto adjunto y seguir su indicaciones. Los envases deben mantenerse en posición vertical y deben instalarse en lugares que permita protegerla de los riesgos de golpes y caídas, de las fuentes de calor, de combustibles de las inclemencias del tiempo y del alcance de los niños. Debe evitarse el almacenamiento excesivo. Datos, contenido, fecha de llenado y vencimiento: en etiqueta adjunta o en envase.



**Air Liquide Argentina S.A.**

[www.airliquide.com.ar](http://www.airliquide.com.ar)

Habilitación ANMAT Disposición N° 3.072/03

Monseñor Bufano 4550 – La Tablada – Pdo. La Matanza – Provincia de Buenos Aires.

Solicitud y entrega de productos Tel/Fax.: 011-4003-5000

INDUSTRIA ARGENTINA



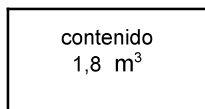
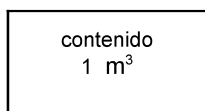
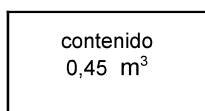
Mariano Pascualini DT San Justo

Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

Etiqueta con información de lote, fecha de elaboración y fecha de vencimiento



Etiqueta de contenido:



A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'mp'.

Mariano Pascualini DT San Justo

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Suárez'.

Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-55867637 ROT PRIM

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.08 22:33:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.08 22:33:17 -03:00

Proyecto de rótulo Kalnox. Etiqueta por válvula reguladora integrada.

KALNOX (con válvula reguladora integrada)

Utilización de la válvula reguladora integrada

Antes de conectarlo:

Controle el medicamento para verificar que sea el producto adecuado y controle el indicador de llenado del cilindro (5).

Conexión:

-Del cilindro a la cánula de conexión (3)

-O a los equipos adecuados a la salida de la toma con salida de 3, 5 bar (4)

Apertura del cilindro:

-Gire la llave giratoria azul (1) posición 1.

-Ajuste el caudal (botón gris(2)) al caudal requerido si se emplea la salida tomagoma (3).

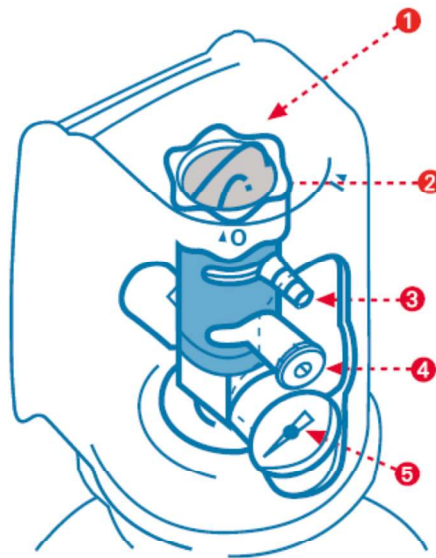
Después de la utilización:

-Cierre el caudal, es decir, seleccione 0 litros/minutos (boton gris (2))

-Desconecte el cilindro (3) o el dispositivo correspondiente (4) de ser necesario.

-Cierre el cilindro con la llave giratoria azul (1) posición 0

Air Liquide



Válvula reguladora integrada. Marca Air Liquide. Importado por Air Liquide Argentina S. A. Descartes 3520. Partido de Malvinas Argentinas, Prov. Bs. As. DT Bioing. Andrea Casco. Matrícula COPITEC N° I-6320. MP N° 56902. Venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias. Autorizado por ANMAT: PM 1084-163.

Mariano Pascualini DT San Justo

Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

Proyecto de prospecto. Kalnox® .

PROYECTO DE PROSPECTO KALNOX:

**KALNOX®**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

KALNOX®

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Óxido nitroso - 50% (v/v) / Oxígeno - 50% (v/v)

Un cilindro de capacidad de agua de 5 litros, acondicionado a 77 bar, aporta 0,45 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar y 15 °C de temperatura, lo que corresponde a 425,26 gramos de óxido nitroso.

Un cilindro de capacidad de agua de 11 litros, acondicionado a 77 bar, aporta 1 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar y 15 °C de temperatura, lo que corresponde a 935,573 gramos de óxido nitroso.

Un cilindro de capacidad de agua de 20 litros, acondicionado a 77 bar, aporta 1,8 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar y 15 °C de temperatura, lo que corresponde a 1701,042 gramos de óxido nitroso.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Gas medicinal comprimido.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Analgesia general en intervenciones dolorosas de corta duración o en caso de dolor leve a moderado en el adulto y el niño de más de un mes ( ej.: punción lumbar, mielograma, pequeñas cirugías o vendajes superficiales a quemados, reducción de fracturas simples, reducción de ciertas luxaciones periféricas, punción venosa, atención médica de urgencia, traumatismos, quemaduras, transporte),

Sedación en atención dental, en el lactante, el niño y el adolescente, pacientes ansiosos o pacientes discapacitados,

Analgesia obstétrica, en medio hospitalario exclusivamente, a la espera de la analgesia epidural o en caso de rechazo o imposibilidad de realizarla.

#### **4.2. Posología y forma de administración**



Mariano Pascualini DT San Justo



Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-55867637 ROT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.08 22:32:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.08 22:32:39 -03:00



Proyecto de prospecto. Kalnox® .

**KALNOX®**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

KALNOX®

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Óxido nitroso - 50% (v/v) / Oxígeno - 50% (v/v)

Un cilindro de capacidad de agua de 5 litros, acondicionado a 77 bar, aporta 0,45 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar y 15 °C de temperatura, lo que corresponde a 425,26 gramos de óxido nitroso.

Un cilindro de capacidad de agua de 11 litros, acondicionado a 77 bar, aporta 1 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar y 15 °C de temperatura, lo que corresponde a 935,573 gramos de óxido nitroso.

Un cilindro de capacidad de agua de 20 litros, acondicionado a 77 bar, aporta 1,8 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar y 15 °C de temperatura, lo que corresponde a 1701,042 gramos de óxido nitroso.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Gas medicinal comprimido.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Analgesia general en intervenciones dolorosas de corta duración o en caso de dolor leve a moderado en el adulto y el niño de más de un mes ( ej.: punción lumbar, mielograma, pequeñas cirugías o vendajes superficiales a quemados, reducción de fracturas simples, reducción de ciertas luxaciones periféricas, punción venosa, atención médica de urgencia, traumatismos, quemaduras, transporte),

Sedación en atención dental, en el lactante, el niño y el adolescente, pacientes ansiosos o pacientes discapacitados,

Analgesia obstétrica, en medio hospitalario exclusivamente, a la espera de la analgesia epidural o en caso de rechazo o imposibilidad de realizarla.

### **4.2. Posología y forma de administración**

El caudal de la mezcla está determinado únicamente por la ventilación espontánea del paciente a través de una máscara facial nasal oronasal.



Mariano Pascualini DT San Justo



Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

El caudal de gas se adapta en función de la capacidad del paciente a ventilar. Hay dos modos de administración disponibles:

**El caudal controlado:** el caudal es seleccionado por el profesional de la salud con ayuda del regulador de presión con caudalímetro. El caudal es elegido y regulado por el profesional de la salud en función de la ventilación del paciente la cual es controlada mediante un balón reservorio colocado a nivel del circuito de administración. En este caso el caudal continuo permite el llenado del reservorio durante la espiración del paciente.

**El caudal a demanda:** Se conecta un dispositivo de autoadministración denominado válvula a demanda que regula automáticamente el caudal según las necesidades del paciente mientras el paciente inspira y que interrumpe el caudal cuando el paciente espira. Corresponde a un caudal continuo.

En caso de utilización de una máscara facial, se recomienda una válvula a demanda. En este caso la respiración del paciente permite en el momento de la inspiración, la apertura de la válvula, la salida del flujo de KALNOX y su administración a través de las vías aéreas del paciente. La absorción es transpulmonar. Debe explicarse al paciente que mantenga la máscara sobre su rostro y respire normalmente. Este método de administración es una medida de seguridad suplementaria que permite reducir el riesgo de sobredosis. Si por alguna razón el paciente recibe más KALNOX de lo necesario y se descuida su supervisión, hará caer la máscara y así se interrumpirá la administración. Al respirar el aire ambiente los efectos de KALNOX desaparecerán rápidamente y el paciente recuperará totalmente la conciencia.

#### Posología:

Al utilizar una máscara nasal KALNOX se administra en forma de caudal continuo.

En todo los casos de administración requiere una supervisión continua del paciente. Se recomienda la presencia de un tercero.

La administración de la mezcla debe ser inmediatamente interrumpida en caso de pérdida del contacto verbal. La eficacia antálgica de la mezcla se manifiesta plenamente al cabo de 3 minutos como mínimo de inhalación.

La duración de la inhalación de la mezcla está vinculada con la duración de la intervención involucrada y no debe en general superar los 60 minutos en forma continua por día. En caso de repetición no debe superar los 15 días. Una vez finalizada la inhalación, el retorno al estado inicial es rápido y sin secuelas población

#### Población pediátrica:

El índice de éxito en los niños de menos de 3 años es menor pues la concentración alveolar mínima eficaz es superior a la de los niños más grandes.

#### Modo de administración:

Kalnox debe ser administrado según las exigencias y las especificaciones nacionales ( Ver punto 4.4 “ Advertencias especiales”).



Mariano Pascualini DT San Justo



Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

La mezcla se administra únicamente a los pacientes en respiración espontánea. Se prefiere la autoadministración. A fin de obtener la total cooperación del paciente es necesario explicarle el objetivo y el efecto del tratamiento así como su modo de administración. En los niños y demás pacientes incapaces de comprender y de seguir las instrucciones referentes a la autoadministración de KALNOX, la mezcla debe administrarse bajo supervisión de un profesional de la salud capacitado en la técnica para ayudarlos a mantener la máscara en su lugar y supervisar activamente la administración. En este caso KALNOX podría ser administrado en forma de caudal continuo. La administración del gas en caudal continuo presenta un riesgo mayor para el paciente que una sedación profunda e inconsciente y debe tener lugar únicamente en presencia de un profesional de la salud capacitado para realizar la técnica de la sedación consciente. No se recomienda la administración por sonda endotraqueal.

Utilización durante intervenciones dolorosas: antes de la realización de la intervención, la máscara deberá mantenerse durante un período de 3 minutos como mínimo. Durante ese plazo, se mantendrá contacto verbal con el paciente. La inhalación continúa durante toda la intervención, se le indica al paciente que respire normalmente.

Durante la administración, la supervisión es esencialmente clínica: el paciente debe estar distendido, respirar normalmente y responder a órdenes simples: En el caso de aparición de una sedación importante con pérdida de contacto verbal, se retirará la máscara hasta retomar el contacto.

Utilización en odontología: se puede utilizar una máscara nasal o nasobucal según el modo de ventilación del paciente.

Para los pacientes cuya discapacidad no les permita conservar la máscara en su lugar, ésta será colocada con ayuda operativa sin ejercer presión.

Luego de un período de al menos 3 minutos, la intervención podrá realizarse en forma continua si se ha utilizado una máscara nasal o por periodos de 20 a 30 segundos en caso de utilización de una máscara nasobucal que luego será colocada sobre la nariz durante estos períodos. Una vez terminada la atención, se retira la máscara y el paciente debe quedarse en reposo sobre el sillón durante 5 minutos.

Utilización en obstetricia: la inhalación debe comenzar desde el inicio de la contracción, antes de la aparición del dolor. La parturienta debe respirar normalmente durante la contracción y no hiperventilar debido al riesgo de desaturación en oxígeno entre contracciones. La inhalación será interrumpida una vez que hay disminuido el dolor.

Debido a la posibilidad de desaturación del oxígeno entre las contracciones, es conveniente supervisar la FIO2 en forma continua en esta indicación.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Pacientes que necesitan una ventilación con oxígeno al 100 %
- Hipertensión intracraneana
- Toda alteración del estado de conciencia que impida la cooperación del paciente



Mariano Pascualini DT San Justo



Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

- Toda situación en la que el aire esté atrapado dentro del cuerpo y donde su expansión pudiera ser peligrosa como:
  - Traumatismo craneano,
  - Traumatismo maxilofaciales,
  - Neumotórax,
  - Burbujas de enfisema,
  - Embolia gaseosa,
  - Consecuencias de una reciente sumersión submarina,
  - Accidente de descompresión,
  - Consecuencia de una encefalografía gaseosa,
  - Durante una cirugía el oído medio, del oído interno y de los senos,
  - Distensión gaseosa abdominal,
  - En el caso en que el aire haya sido inyectado en el espacio epidural para determinar la posición de la aguja en ocasión de una anestesia peridural,
  - Paciente que ha recibido recientemente un gas oftálmico (SF6, C3F8, C2F6) utilizado en cirugía ocular de manera que persiste una burbuja de gas en el interior del ojo como mínimo durante un período de tres meses. Complicaciones postoperatorias graves que pueden suceder en relación con el aumento de presión intraocular.
  - Déficit conocido y no subsanado de vitamina B 12 o de ácido fólico,
  - Anomalías neurológicas de aparición reciente sin explicación.

#### **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Advertencias especiales:

Los lugares donde se utiliza frecuentemente KALNOX deben disponer de un sistema de recuperación de los gases usados o de ventilación que cumpla en mantener la concentración de óxido nitroso en el aire ambiente a un nivel mínimo y por debajo de los límites de exposición profesionales definidos a nivel nacional.

La mezcla debe ser almacenada y administrada a una temperatura superior a 0°C, a una temperatura inferior puede aparecer una separación de gases que impliquen un riesgo de hipoxia.

Población pediátrica: En muy pocos casos el óxido nitroso puede ser la causa de una depresión respiratoria en los recién nacidos. Cuando KALNOX se utiliza en el parto, el recién nacido debe ser supervisado para verificar la posibilidad de una depresión respiratoria.

Precauciones de empleo:

Evitar la hiperventilación pues puede provocar movimiento anormales

Debe privilegiarse la autoadministración para permitir la evaluación del estado de conciencia.

En los pacientes que toman medicamentos depresores del sistema nervioso central, principalmente morfínicos y benzodiazepinas, el riesgo de sedación profunda ( Ver apartado 4.5 “ interacciones”) somnolencia, desaturación, vómitos y caída de la presión aumenta, lo cual hace necesario reforzar la supervisión.

Una vez interrumpida la administración de la mezcla y sobre todo si la administración ha sido prolongada, los pacientes ambulatorios que deben conducir o utilizar máquinas deberán



Mariano Pascualini DT San Justo



Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

permanecer bajo supervisión hasta la desaparición de los efectos indeseables que eventualmente hubieran aparecido y hasta el retorno al estado de vigilia anterior a la administración. El óxido nitroso provoca la inactivación de la vitamina B 12 ( cofactor de la metionina sintetasa) que interfiere con el metabolismo de los folatos y la síntesis de la metionina esencial para la síntesis de la mielina. La evaluación del índice de vitamina B 12 debe ser prevista en las personas que presentan un factor de riesgo de carencia de vitamina B 12 antes de la utilización de KALNOX. La toxicidad neurológica puede ocurrir sin anemia o macrocitosis y con niveles de vitamina B12 en el rango normal. También hay evidencia de que la deficiencia de B12 se asocia con depresión, psicosis orgánica. Los factores de riesgo pueden incluir pacientes alcohólicos, pacientes que padecen anemia o gastritis atrófica, aquellos con dieta vegetariana o el uso reciente de medicamentos que interfieren con la vitamina B12 y / o el metabolismo del folato (ver secciones 4.5 y 4.8). Se deben administrar suplementos de vitamina B12 en caso de administración repetida y prolongada.

En caso de no permeabilidad de la trompa de Eustaquio se podrá observar una otalgia por aumento de la presión a nivel de la caja del tímpano ( Ver punto 4.8 “ Efectos indeseables”). No pueden excluirse complicaciones tales como trastornos del oído medio y una perforación del tímpano.

La presión intracraneana debe ser estrictamente supervisada en los pacientes que presentan un riesgo de hipertensión intracraneana pues se ha observado un aumento de la presión intracraneana en ciertos pacientes que sufren trastornos intracraneanos ( Ver punto 4.3 “Contraindicaciones” y 4.8 “ Efectos indeseables”)

#### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones:**

Asociaciones contraindicadas:

Gases oftálmicos (SF6, C3F8, C2F6): una interacción entre el óxido nitroso y el gas oftálmico que no haya reabsorbido en forma completa puede originar complicaciones postoperatorias graves vinculadas a la gran difusión del óxido nitroso. Las burbujas del gas oftálmico que no se hayan reabsorbido por completo se inflan nuevamente trayendo aparejado un aumento de la presión intraocular con efectos perjudiciales ( Ver puntos 4.3 “ Contraindicaciones” y 4.8 “ Efectos indeseables”)

Asociaciones a tener en cuenta:

Existe un riesgo de potenciación de los efectos hipnóticos de los medicamentos de acción central ( opiáceos, benzodiazepinas y otros psicotrópicos) en caso de asociación con óxido nitroso ( Ver punto 4.4 “Precauciones de empleo”)

Los medicamentos que interfieren con el metabolismo de la vitamina B 12 y/o de los folatos, pueden potenciar la inactivación de la vitamina B 12 mediante el óxido nitroso ( Ver punto 4.4 “Precauciones de empleo” y 4.8 “ Efectos indeseables”)

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y amamantamiento:**

Gran cantidad de datos recolectados en mujeres embarazadas (más de 1000 embarazos expuestos en el primer trimestre) no muestran malformaciones como efecto. Además no se ha asociado ninguna toxicidad fetal o neonatal a la exposición de óxido nitroso durante el embarazo.

Mariano Pascualini DT San Justo

Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

Por consiguientes KALNOX puede utilizarse durante el embarazo en caso de necesidad de clínica.

Cuando KALNOX se utiliza cerca del parto los recién nacidos deben ser supervisados para controlar la aparición potencial de efectos secundarios ( Ver punto 4.4 “ Advertencias especiales”)

Para las mujeres embarazadas expuestas profesionalmente a óxido nitroso, ver los puntos 4.4 “ Advertencias especiales” y 6.6 “Precauciones particulares de eliminación y manipulación”

Lactancia:

No existe ningún dato sobre la presencia de óxido nitroso en la leche materna. Sin embargo después de un corto período de administración de óxido nitroso y considerando su corta vida media, no es necesaria la interrupción de la lactancia.

Fertilidad:

Los estudios sobre animales realizados con una escasa concentración de óxido nitroso ( $\leq 1\%$ ), han demostrado una leve alteración de la fertilidad masculina y femenina ( ver punto 5.3 “Datos de seguridad preclínica”). No existen datos pertinentes disponibles para el ser humano.

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

Una vez interrumpida la administración de la mezcla y sobre todo si la administración ha sido prolongada, los pacientes ambulatorios que deben conducir o utilizar máquinas deberán permanecer bajo supervisión hasta el retorno al estado de vigilia anterior a la administración y hasta la desaparición de los efectos indeseables que eventualmente hubieran aparecido.

#### **4.8 Efectos indeseables**

El óxido nitroso pasa más rápidamente por los espacios del cuerpo que contienen gases de lo que el nitrógeno se evacua. La utilización de KALNOX puede inducir una dilatación y/o aumento de la presión contenida en las cavidades del cuerpo no ventiladas y que contienen gases.

Los efectos indeseables siguientes pueden aparecer durante el tratamiento y desaparecen generalmente en los minutos siguientes a la interrupción de la inhalación de la mezcla:

Los efectos indeseable están enumerados en la convención de la frecuencia MedDRA ( muy frecuente  $\geq 1/10$ ) frecuente ( $\geq 1/100$  á  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  á  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/1000$  á  $< 1/1000$ ), muy raro ( $< 1/10.000$ ), indeterminado ( no puede estimarse sobre los datos disponibles)

Aparatos o sistemas de órganos	Frecuencia	Efecto secundario
Afecciones hematológicas y del sistema linfático	Indeterminada	Anemia megaloblásticas con leucopenias <sup>1 2</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Indeterminada	Falta de vitamina B 12 <sup>1 2</sup>
Afecciones psiquiátricas	Poco frecuente	Agitación, angustia, euforia, sueños,

Mariano Pascualini DT San Justo

Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

		alucinaciones
	Indeterminada	Desorientación, abuso y dependencia de sustancias
Afecciones del sistema nervioso	Poco frecuente	Parestesia, sedación excesiva
	Indeterminada	Sensación vertiginosa, dolores de cabeza, aumento de la presión intracraneana ( en los pacientes con riesgo de hipertensión intracraneana, -ver 4.3"contraindicaciones" y 4.4 "Precauciones de empleo", convulsiones, Algunas veces es han podido observar movimiento anormales que sobrevienen con mayor frecuencia en un contexto de hiperventilación. Trastornos neurobiológicos y mononeuropatías <sup>1 2</sup>
Afecciones de la oreja y del laberinto	Indeterminada	Dolor de oídos ( en caso de no permeabilidad de la trompa de Eustaquio - Ver 4.4 "Precauciones del empleo")
Afecciones gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos
Afecciones respiratorias, torácicas y del mediastino	Indeterminado	Depresión respiratoria ( en los niños pequeños). Depresión respiratoria (en el recién nacido cuando KALNOX se ha utilizado durante el parto en el momento del nacimiento ( ver títulos 4.4 "Precauciones de empleo" y 4.6 "Fertilidad, embarazo y lactancia"

<sup>1</sup> Después de una exposición prolongada o repetida

<sup>2</sup>En virtud de la inactivación de la vitamina B12, la metionina sintetasa implicada en la síntesis de la metionina y de la mielina, del metabolismo de los folatos y de la síntesis de los ácidos nucleicos ( ver título 4.3 "Contraindicaciones", 4.4 "Precauciones de empleo" y 4.5 "Interacciones")

Se han observado casos graves de trastornos visuales en pacientes que previamente habían recibido un inyección intraocular de gas en ocasión de una cirugía ocular ( ver título 4.3



Mariano Pascualini DT San Justo



Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.



“Contraindicaciones” y 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones”)

#### **Declaraciones de los efectos indeseables sospechados.**

La declaración de los efectos indeseables sospechados después de la autorización del medicamento es importante. Permite una supervisión continua de la relación riesgo beneficio del medicamento. Los profesionales de la salud declaran todo efecto indeseable sospechado a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>

#### **4.9 Sobredosis**

La sobredosis puede presentarse en caso de almacenamiento inapropiado a una temperatura inferior a 0°C. Los gases pueden disociarse exponiendo al paciente al riesgo de sobredosis en óxido nitroso y por lo tanto, hipoxia. En esta circunstancia si aparece cianosis en el momento de administración, es imperativo interrumpir inmediatamente el tratamiento y deben tomarse las medidas apropiadas, entre otras si la cianosis no retrocede muy rápidamente, ventilar al paciente con un balón manual lleno de aire ambiente o de oxígeno según sea necesario.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Clase farmacoterapéutica: otros anestésicos generales código ATC: N01AX63

El óxido nitroso con una concentración al 50% en la fracción inspirada posee un efecto analgésico con disminución del umbral de percepción de los diferentes estímulos dolorosos. La intensidad del efecto analgésico varía función del estado psíquico de los pacientes. En esta concentración el óxido nitroso no posee efecto anestésico. Produce una sedación consciente: el paciente está relajado distendido con actitud despojada o apartada del medio que lo rodea

#### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La absorción como la eliminación del óxido nitroso por vía pulmonar es muy rápida, en virtud de la escasa solubilidad en la sangre y los tejidos. Esta propiedad explica la rapidez de su efecto antálgico y la rapidez del retorno al estado inicial en el momento de interrumpir la inhalación. Su eliminación se hace en forma inalterada por vía pulmonar.

La gran difusión del óxido nitroso en los espacios aéreos explica algunas de sus contraindicaciones ( ver punto 4.3 “Contraindicaciones”).

#### **5.3 Datos de seguridad preclínica**

Los datos no clínicos surgidos de estudios convencionales farmacológicos de seguridad, genotoxicidad y carcinogénesis potencial no demostraron riesgos particulares para el ser humano.

Se ha demostrado que una exposición prolongada a una concentración de óxido nitroso comprendida entre 15% y 50% induce una neuropatía en el murciélago, el cerdo y el mono. El óxido nitroso es teratogénico en la rata únicamente en una concentración alta ( $\geq 50\%$ ), en ocasión de las exposiciones repetidas y de larga duración ( 24 horas de exposición diaria) durante la gestación ( días 6 a 12). Sin embargo después de una exposición crónica a escasas



Mariano Pascualini DT San Justo



Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.



concentraciones de óxido nitroso ( $\leq 1\%$ ), se han descripto escasas alteraciones de la fertilidad en la rata macho y hembra ( bajas dosis de óxido nitroso tienen tendencia a aumentar la reabsorción y a disminuir la tasa de natalidad)

No se ha descripto ningún efecto teratogénico en el conejo o en el ratón.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

No se aplica

### 6.2 Incompatibilidades

La mezcla equimolecular del óxido nitroso y oxígeno es un comburente, permite y luego acelera la combustión. El grado de incompatibilidad de los materiales con la mezcla equimolecular del óxido nitroso-oxígeno dependen de las condiciones de presión de utilización del gas. Sin embargo los riesgos de inflamación más importante en presencia de esta mezcla involucran a los cuerpos combustibles, especialmente los cuerpos grasos ( aceite, lubricantes) y los cuerpos orgánicos ( tejidos, maderas, papel, materiales plásticos...) que pueden inflamarse en contacto con esta mezcla ya sea en forma espontánea o bien por efecto de una chispa, llama o punto de ignición bajo los efectos de la compresión adiabática.

### 6.3 Vida útil

2 años a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, siempre evitando su congelación.

### 6.4 Precauciones particulares de conservación

Almacenamiento de los cilindros

Evitar la congelación. La mezcla es inestable por debajo de -5°C, el aporte de frigorías puede acarrear la licuefacción de una parte de óxido nitroso dando lugar a la inhalación de mezclas desiguales, implicando un exceso de oxígeno a inicio de la administración ( mezcla poco analgésica) y demasiado óxido nitroso al final ( mezcla hipóxica). No exponer los cilindros a una temperatura inferior a 0°C.

Respetar las posiciones de los cilindros:

EN POSICIÓN HORIZONTAL para el almacenamiento de los cilindros llenos antes de su utilización, durante 48 horas al menos a temperaturas comprendidas entre 10°C y 30°C en una zona de almacenamiento en el interior de la farmacia y/o servicio del usuario.

EN POSICIÓN VERTICAL, con estiba sistemática para todas las demás situaciones ( almacenamiento de frascos llenos en el local de almacenamiento de los cilindros de gas, utilización de cilindros llenos, transporte de cilindros llenos en los establecimientos de salud y en los vehículos, almacenamiento de cilindros vacíos)

#### **Almacenamiento de cilindros llenos en el local de almacenamiento de los cilindros de gas**

Los frascos llenos deben ser almacenados **EN POSICIÓN VERTICAL** en un local aireado o ventilado, protegido de la intemperie, limpio sin materiales inflamables, reservado al almacenamiento de gases de uso médico y cerrando llave. Los cilindros vacíos y los cilindros llenos deben ser almacenados por separado.

Los frascos llenos deben estar protegidos contra riesgos de golpe y caída, fuente de calor o de ignición, materiales combustibles, intemperie, especialmente **el frío**.

Mariano Pascualini DT San Justo

Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

En el momento de la entrega por parte del fabricante, el cilindro debe contar con el sistema de garantía de inviolabilidad intacto ( termocontraíble).

**Almacenamiento de los cilindros llenos durante las 48 horas anteriores a la utilización.**

Los cilindros llenos deben ser almacenados **EN POSICIÓN HORIZONTAL** durante las 48 horas como mínimo antes de su utilización, a temperaturas comprendidas entre 10°C y 30°C en una zona de almacenamiento en el interior de la farmacia y/o en el servicio del usuario.

El cilindro debe ser instalado en un lugar que permita protegerlo de los riesgo de los golpes, fuentes de calor o ignición, materiales combustibles. Debe mantenerse almacenados en forma ordenada, con los válvulas cerradas.

**Transporte de los frascos llenos**

Los cilindros deben mantenerse **EN POSICIÓN VERTICAL**, almacenados en forma ordenada. Las válvulas debe estar cerradas.

**6.5 Tipo y contenido del cilindro**

Un cilindro de capacidad de agua de 5 litros, acondicionado a 77 bar, aporta 0,45 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar y 15 °C de temperatura, lo que corresponde a 425,26 gramos de óxido nitroso.

Un cilindro de capacidad de agua de 11 litros, acondicionado a 77 bar, aporta 1 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar y 15 °C de temperatura, lo que corresponde a 935,573 gramos de óxido nitroso.

Un cilindro de capacidad de agua de 20 litros, acondicionado a 77 bar, aporta 1,8 m<sup>3</sup> de gas a una presión de 1 bar y 15 °C de temperatura, lo que corresponde a 1701,042 gramos de óxido nitroso.

Los cilindros son de acero o de aluminio con válvula rosca macho derecho de diámetro externo 21,8 mm con rosca de perfil Withworth de 14 hilos por pulgadas.

Identificación de los cilindros por el color utilizado convencionalmente: cuerpo pintado de blanco y ojiva pintada de color azul según IRAM 2588:2016.

**6.6 Precauciones particulares de eliminación y manipulación**

Los cilindros de mezcla equimolecular de óxido nitroso-oxígeno medicinal están reservados exclusivamente para uso médico.

**La FiO2 no debe jamas ser inferior a 21 %.**

Mariano Pascualini DT San Justo

Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

Los locales en los que realiza una utilización frecuente de KALNOX deben disponer de un sistema de recuperación de los gases usados o de la ventilación satisfactoria ( ver punto 4.4 “ Advertencias especiales y precauciones de empleo)

En las mujeres profesionalmente expuestas a una inhalación crónica de óxido nitroso durante el embarazo, en particular, en caso de falta de un sistema de recuperación de gases, se ha mencionado un aumento de abortos espontáneos y malformaciones. Sin embargo, estos efectos son discutibles en virtud de los sesgos metodológicos encontrados, las condiciones de exposición involucradas y la falta de riesgo observado en estudios ulteriores. ( Ver también el punto 4.4 “ Advertencias especiales y precauciones de empleo” referente a la exposición profesional).

Para evitar cualquier incidente, respete estrictamente las siguientes indicaciones:

El personal usuario deberá estar capacitado en la manipulación de gases

**No utilizar cualquier cilindro que se sospeche haya estado expuesto a una temperatura negativa**

Para cilindros con válvula:

Asegurarse de la conformidad y de la compatibilidad del dispositivo con esta mezcla de gases, verificar especialmente el buen estado de la unión regulador de presión con caudalímetro.

Utilice un regulador de presión con caudalímetro para una válvula rosca macho derecho de diámetro externo 21,8 mm con rosca de perfil Withworth de 14 hilos por pulgadas.

Utilice un regulador de presión con caudalímetro que puede admitir una presión al menos igual a 1,5 veces la presión máxima de servicio del cilindro.

No utilizar empalme intermedio que permita conectar dos dispositivos que no encastra. No se permite de uso de racors.

No utilizar un cilindro cuya válvulas no está protegido por un termocontraible

Manipular los dispositivos de empalme con la manos limpias y libres de grasa, en ocasión de su conexión ( sin guantes y sin pinzas)

Estibar los cilindros con un medio adecuado ( cadenas, soportes,...) a fin de mantenerlos EN POSICIÓN VERTICAL y evitar toda caída intempestiva

No forzar jamás un cilindro para que entre en un soporte donde entre difícilmente

No sostener el cilindro desde la válvula

Purgar brevemente el empalme de salida del cilindro antes de la conexión del regulador de presión con caudalímetro para eliminar el polvo eventual.

Mantener limpias las interfaces del cilindro y el regulador de presión con caudalímetro

Abrir siempre progresiva y suavemente la válvula a fin de evitar el enfriamiento origen de la separación

No forzar la válvula nunca para abrirlo, ni abrirlo del todo

No someter nunca el regulador de presión a varias presiones sucesivas

No colocarse jamás frente a la salida del cilindro, sino siempre del lado opuesto del regulador de presión con caudalímetro, detrás del cilindro y alejándose. No exponer jamás al paciente al flujo gaseoso.

No fumar

No acercarse a una llama

Mariano Pascualini DT San Justo

Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

No engrasar

Especialmente:

- a) No introducir jamás este gas en un aparato que pueda sospecharse contenga elementos combustibles, y especialmente, elementos grasos.
- b) No limpiar nunca con productos combustibles, en especial si son de naturaleza grasa, ni los aparatos que contienen este gas ni los cilindros ni la válvula.
- c) No aplicar ninguna materia grasa (vaselina, pomadas, etc) en el rostro de los pacientes
- d) No utilizar aerosoles (laca, desodorante, etc) ni disolventes (alcohol, nafta, etc) sobre este material o cerca de él.
- e) Cerrar la válvula del cilindro después de usarlo, permitir que disminuya la presión del regulador de presión con caudalímetro dejando abierto el caudalímetro hasta el vaciado del contenido y luego aflojar el regulador de presión
- f) No intentar reparar una válvula defectuosa
- g) No apretar nunca con herramientas el regulador de presión con caudalímetro, puede provocar desperfectos
- h) No trasvasar el gas bajo presión otro cilindro
- i) En caso de fuga, cerrar la válvula que presente el defecto de hermeticidad. Ventile ampliamente el lugar y evacuarlo. No utilizar nunca el cilindro que presente fuga o falla de hermeticidad.
- j) En caso de escarcha o hielo a nivel del cilindro, no utilizar el cilindro y devolverlo al sector bajo supervisión del farmacéutico responsable. En caso de escarcha o hielo a nivel del regulador de presión con caudalímetro, verificar si el sistema sigue emitiendo, habida cuenta del riesgo de bloqueo del regulador de presión.
- k) Verificar si es posible el lugar de utilización (local, vehículo) en caso de utilización prolongada y asegurarse la posibilidad de evacuar los gases en caso de accidente o de fuga intempestiva. En caso de incendio, el riesgo de toxicidad aumenta la formación de vapores nitrosos.
- l) Conserve los cilindros vacíos EN POSICIÓN VERTICAL con la válvula cerrada ( para evitar cualquier corrosión en presencia de humedad)

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

AIR LIQUIDE ARGENTINA S.A.

Domicilio legal: Uruguay 1037, 7 piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Domicilio del Establecimiento Elaborador: Monseñor Bufano 4550, La Matanza, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Director Técnico: Farmacéutico Mariano Pascualini. MP 19.675.

Atención de usuarios:

Fondo de la Legua 936 1 piso. B1649EDO. Martínez, Provincia de Buenos Aires. República Argentina. Teléfono: (54-11) 4006-3900.

E-mail: [www.airliquide.com.ar](http://www.airliquide.com.ar)

Mariano Pascualini DT San Justo

Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.

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

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud de la Nación. Certificado ANMAT N° 59.395.

Condiciones de prescripción: únicamente bajo prescripción médica

NÚMERO DE VERSION: 01



Mariano Pascualini DT San Justo



Carlos Suárez Apoderado AL Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-55867637 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.08 22:33:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.08 22:33:37 -03:00