

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE Santé FRANCE, gaz pour inhalation, en bouteille

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Protoxyde d'azote q.s. (gaz liquéfié sous une pression de 44 bar à 15 °C)

Chaque bouteille contient 90 % de liquide et 10 % de gaz, à 15 °C (exprimé par rapport au volume interne de la bouteille).

Une bouteille de 5 l contient 3,75 kg et apporte 2,1 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15 °C, une bouteille de 15 l contient 10 kg et apporte 5,4 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15 °C, une bouteille de 47 l contient 35 kg et apporte 18,9 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15 °C, 9 bouteilles de 47 l en cadre contiennent 315 kg et apportent 170 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15 °C.

Pour les excipients, voir 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gaz pour inhalation

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Adjuvant de l'anesthésie générale, en association avec tous les agents d'anesthésie administrés par voie intraveineuse ou par inhalation,
- Adjuvant de l'analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le protoxyde d'azote ne doit être administré qu'au bloc opératoire ou en salle de travail.

(En dehors du bloc opératoire et de la salle de travail, l'utilisation du protoxyde d'azote en analgésie doit faire appel à un mélange équimolaire préfabriqué protoxyde d'azote / oxygène 50%/50%.)

Conformément à la réglementation, son utilisation nécessite :

- un mélangeur protoxyde d'azote - oxygène assurant une FiO₂ toujours supérieure ou égale à 21 %, offrant la possibilité d'une FiO₂ à 100%, muni d'un dispositif de valve anti-retour et d'un système d'alarme en cas de défaut d'alimentation en oxygène,
- et un monitoring de la FiO₂, dans l'air inspiré en cas de ventilation artificielle.

Posologie

Le protoxyde d'azote doit être administré par inhalation, en mélange avec l'oxygène, à des concentrations comprises entre 50 et 70 %.

Chez la femme enceinte, la concentration administrée est de 50 %.

Le protoxyde d'azote ne doit pas être administré pendant plus de 24 heures en raison de sa toxicité médullaire (cf. Effets indésirables).

4.3 Contre-indications

Ce médicament ne doit JAMAIS être utilisé dans les cas suivants :

- Patient nécessitant une ventilation en oxygène pur,
- Epanchements aériques non drainés (notamment intracrânien ou pneumothorax, emphysème bulleux),
- Patient ayant reçu récemment un gaz ophtalmique (SF₆, C₃F₈, C₂F₆) utilisés dans la chirurgie oculaire tant que persiste une bulle de gaz à l'intérieur de l'œil et au minimum pendant une période de 3 mois. Des complications post-opératoires graves peuvent survenir en rapport avec l'augmentation de la pression intra-oculaire.
- Administration pendant une durée supérieure à 24 heures.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde spéciales

Comme tout gaz anesthésique, le protoxyde d'azote nécessite une bonne ventilation du lieu d'utilisation.

Gaz comburant, plus lourd que l'air, il s'accumule dans les points bas. L'administration du protoxyde d'azote est susceptible d'augmenter la pression dans les ballonnets des sondes d'intubation trachéale.

Lors de l'introduction du protoxyde d'azote dans le circuit du gaz inspiré, le protoxyde d'azote augmente la concentration des anesthésiques halogénés (effet deuxième gaz), et facilite l'induction de l'anesthésie.

L'adjonction de protoxyde d'azote dans le circuit diminue le débit de vapeur d'halogéné délivré par le vaporisateur. Réciproquement, l'arrêt du protoxyde d'azote augmentera la concentration d'halogéné délivrée. Il est donc conseillé d'arrêter l'anesthésique volatil halogéné avant le protoxyde d'azote.

Dans les minutes suivant l'arrêt du protoxyde d'azote, il existe une hypoxémie de diffusion. La FiO_2 dans l'air inhalé par le patient devra donc être augmentée durant cette période.

Si une cyanose imprévue apparaît lors de l'anesthésie avec un appareil alimenté en protoxyde d'azote et en oxygène, il est impératif d'arrêter dans un premier temps l'administration de protoxyde d'azote, et si très rapidement la cyanose ne régresse pas, de ventiler le patient avec un ballon manuel rempli d'air ambiant.

Précautions particulières d'emploi

L'utilisation du protoxyde d'azote se fera avec une attention particulière dans les cas suivants :

- insuffisance cardiaque ; si une hypotension ou une insuffisance circulatoire apparaît lors de l'administration de protoxyde d'azote chez un insuffisant cardiaque, il faut arrêter le protoxyde d'azote.
- chirurgie des sinus et de l'oreille interne,

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association contre-indiquée

Gaz ophtalmique (SF₆, C₃F₈, C₂F₆) : une interaction entre le protoxyde d'azote et le gaz ophtalmique incomplètement résorbé peut-être à l'origine de complications postopératoires graves liées à la grande diffusion du protoxyde d'azote. Les bulles de gaz ophtalmique incomplètement résorbées se trouvent alors regonflées entraînant une augmentation de la pression intra-oculaire aux effets délétères.

Association à prendre en compte :

Le protoxyde d'azote potentialise les effets hypnotiques des anesthésiques intraveineux ou par inhalation (thiopental, benzodiazépines, morphiniques, halogénés) et permet ainsi de diminuer leurs posologies.

4.6 Grossesse et allaitement

Pendant la grossesse, il est recommandé de ne pas dépasser une concentration de 50% en protoxyde d'azote dans le mélange inhalé.

Anesthésie obstétricale :

en raison du passage rapide de la barrière foeto-placentaire, il est recommandé :

- d'interrompre l'administration de protoxyde d'azote si le délai séparant l'induction de l'anesthésie et l'extraction du fœtus dépasse 20 minutes,
- et d'éviter l'utilisation du protoxyde d'azote en cas de souffrance foetale.

Analgésie obstétricale en salle de travail :

L'utilisation du protoxyde d'azote dans cette indication ne peut être réalisée qu'en disposant d'un débitmètre de sécurité interdisant l'administration de protoxyde d'azote à une concentration supérieure à 50%.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est recommandé de ne pas conduire de véhicule et de ne pas utiliser des machines dans les 24 heures suivant une anesthésie ayant comporté du protoxyde d'azote.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables du protoxyde d'azote sont essentiellement :

- nausées et vomissements,
- augmentation temporaire de pression et/ou de volume des cavités aériques de l'organisme, normales ou pathologiques,
- des troubles hématologiques sévères (anémie mégaloblastique, agranulocytopenie) ont été décrits pour des durées d'administration supérieures à 24 heures.
- effets euphorisants, troubles psychodysléptiques en l'absence d'association avec un autre agent anesthésique.

4.9 Surdosage

Les conséquences d'un surdosage en protoxyde d'azote sont dues à la déprivation en oxygène et non pas à un effet toxique direct du protoxyde d'azote.

En cas de surdosage, il y a risque de cyanose et d'hypoxie.

L'administration du protoxyde d'azote doit être arrêtée et le patient ventilé (air ou oxygène).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANESTHESIQUES GENERAUX, Code ATC: N01AX13
(système nerveux centrale)

Le protoxyde d'azote est un gaz incolore, presque inodore, comburant et plus lourd que l'air.

Le protoxyde d'azote est dépresseur du système nerveux central avec un effet dose-dépendant.

Son pouvoir anesthésique faible explique que, pour l'anesthésie, il doit être utilisé en association avec d'autres anesthésiques volatils ou administrés par voie intraveineuse. De part un faible coefficient de solubilité dans le sang et dans l'huile, il a un effet anesthésique faible, un début d'action rapide et une élimination rapide à l'arrêt de l'administration.

Son pouvoir analgésique s'observe à dose faible (concentration basse).

Il agit en augmentant le seuil douloureux. Il est dépresseur de la transmission synaptique des messages nociceptifs et active le système nerveux sympathique dont les neurones noradrénergiques jouent un rôle dans la nociception.

Il a un effet amnésique faible et procure un très faible relâchement musculaire.

Au niveau respiratoire, on observe une augmentation du rythme avec diminution du volume courant sans hypercapnie.

Au niveau cardiaque, on observe une dépression myocardique, à prendre en compte en cas d'insuffisance ventriculaire gauche.

Il existe une baisse modérée de la contractilité, un effet mineur sur les conditions de charge ventriculaire gauche. Cette dépression circulatoire modérée est, en grande partie, compensée par l'élévation du tonus sympathique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption se fait par voie pulmonaire et est très rapide. Du fait de la très grande diffusibilité et de la faible solubilité du protoxyde d'azote, la concentration alvéolaire est proche de la concentration inhalée en moins de cinq minutes.

Sa distribution se fait uniquement sous forme dissoute dans le sang. La concentration dans les tissus richement vascularisés, notamment le cerveau, est proche de la concentration inhalée, en moins de cinq minutes.

Il ne subit aucun métabolisme et est éliminé par voie pulmonaire en quelques minutes chez le sujet normalement ventilé.

5.3 Données de sécurité pré-clinique

L'administration de protoxyde d'azote chez l'animal, à des concentrations élevées et pendant des durées d'exposition longues et répétées durant la période d'organogénèse, a mis en évidence un effet tératogène. Cependant, les conditions expérimentales sont très éloignées de la pratique clinique humaine.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sans objet

6.2 Incompatibilité

Le protoxyde d'azote est un comburant, il permet puis accélère la combustion. Il est incolore, inodore, plus dense que l'air et asphyxiant.

Le degré d'incompatibilité des matériaux avec le protoxyde d'azote dépend des conditions de pression de mise en oeuvre du gaz. Néanmoins, les risques d'inflammation les plus importants en présence de protoxyde d'azote concernent les corps combustibles, notamment les corps gras (huiles, lubrifiants) et les corps organiques (tissus, bois, papiers, matières plastiques...) qui peuvent s'enflammer au contact du protoxyde d'azote soit spontanément soit sous l'effet d'une étincelle, d'une flamme ou d'un point d'ignition.

Le protoxyde d'azote peut former des mélanges explosifs en association avec des gaz ou des vapeurs d'anesthésiques inflammables, même en l'absence d'oxygène, et des vapeurs nitreuses toxiques en cas d'incendie.

6.3 Durée de conservation:

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Comme pour tous les gaz liquéfiés, les bouteilles pleines doivent toujours être maintenues en position verticale, robinets fermés.

Stockage des bouteilles et des bouteilles en cadre dans le local de stockage

- Les bouteilles doivent être stockées dans un local aéré ou ventilé, protégé des intempéries à l'abri du gel, propre, sans matières inflammables, réservé au stockage des gaz à usage médical **et fermant à clef**.
Les bouteilles vides et les bouteilles pleines doivent être stockées séparément.
Les bouteilles doivent être protégées des risques de chocs et de chute, des sources de chaleur ou d'ignition, des matières combustibles, des intempéries et des températures supérieures à 50 °C.
A la livraison par le fabricant, les bouteilles doivent être munies d'un système de garantie d'invulnérabilité intact.
Les bouteilles vides doivent être conservées en position verticale robinet fermé, pour éviter toute corrosion en présence d'humidité.
- Les bouteilles en cadre doivent être stockées à l'air libre ou dans une zone aérée ou ventilée, propre, sans matières inflammables, réservée au stockage des gaz à usage médical **et fermant à clef**.
Les bouteilles en cadre doivent être protégées des risques de chocs, des sources- de chaleur ou d'ignition, des matières combustibles et des températures supérieures à 50 °C.
A la livraison par le fabricant, les bouteilles en cadre doivent être munies d'un système de garantie d'invulnérabilité intact.
Les bouteilles en cadre vides doivent être conservées en position verticale vanne fermée, pour éviter toute corrosion en présence d'humidité.

Stockage des bouteilles en cours d'utilisation :

Les bouteilles doivent être installées dans un emplacement aménagé avec du matériel approprié (type râtelier avec chaînes de fixation) pour la maintenir en position verticale. La bouteille devra être protégée des risques de chocs et de chute, des sources de chaleur ou d'ignition et des températures supérieures à 50°C.
En attente d'utilisation, les bouteilles doivent être maintenues robinets fermés et tout stockage excessif doit être évité.

Transport des bouteilles :

Les bouteilles doivent être transportées en position verticale et être arrimées solidement à l'aide de matériel approprié (type chariot muni de chaînes, de barrières ou d'anneaux) pour les protéger des risques de chocs et de chute et pour éviter ainsi un risque de brûlure en cas d'ouverture du robinet.
Une attention toute particulière doit être également portée à la fixation du manodétendeur afin d'éviter les risques de rupture accidentelle.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Bouteilles :
Les bouteilles ont une contenance de 5 l, 15 l et 47 l.
Les bouteilles sont en aluminium ou en acier, munies d'un robinet en laiton avec raccord de sortie spécifique.
Identification des bouteilles par couleur conventionnellement utilisée: corps et ogive peints en bleu.
- Bouteilles en cadre:
Les bouteilles de 47 l en acier, maintenues en position verticale dans un cadre métallique, sont reliées par une lyre en cuivre ou en acier munie d'une vanne en laiton avec raccord de sortie spécifique.
Identification par couleur conventionnellement utilisée: panneaux peints en bleu, avec les mentions "protoxyde d'azote médicinal" et "gaz à usage médical".

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination

Les bouteilles de protoxyde d'azote médicinal sont réservées exclusivement à l'usage médical.
Le protoxyde d'azote médicinal doit être utilisé exclusivement en mélange avec l'oxygène médicinal, **la FiO₂ ne doit jamais être inférieure à 21%**.

Pour éviter tout incident, respecter impérativement les consignes suivantes :

**Maintenir la bouteille toujours en position verticale pour éviter le risque de projection de liquide entraînant des brûlures graves de type cryogénique (très froid)
En cas de brûlure, rincer abondamment à l'eau**

- prendre en considération que la pression de gaz dans la bouteille reste constante (44 bar à 15 °C), quel que soit le niveau de liquide résiduel, et n'est pas le reflet de la quantité restante. Lorsque la bouteille ne contient plus que du gaz, et seulement à ce moment, la pression chute rapidement. Seul le poids de la bouteille permet d'estimer son contenu en cours d'utilisation.
- vérifier le bon état des matériels avant utilisation,
- ne pas manipuler une bouteille dont le robinet n'est pas protégé par un chapeau ou une enveloppe protectrice,
- manipuler le matériel avec des mains propres, exemptes de graisse,
- manipuler les bouteilles de 47 litres et plus, en portant des gants de manutention propres et des chaussures de sécurité,
- arrimer les bouteilles avec un moyen approprié (chaînes, crochets,...) afin de les maintenir en position verticale et d'éviter toute chute intempestive,
- ne jamais forcer une bouteille dans un support où elle entre difficilement,
- ne pas soulever la bouteille par son robinet,
- utiliser un raccord spécifique de type G conforme à la norme NF E 29 650,
- utiliser un manodétendeur avec débitmètre pouvant admettre une pression au moins égale à 1,5 fois la pression maximale de service de la bouteille,
- dans le cas des cadres, n'utiliser que des manodétendeurs gradués au minimum à 315 bar,
- utiliser des flexibles de raccordement aux prises murales munis d'embouts spécifiques du protoxyde d'azote médicinal,
- ne pas utiliser de raccord intermédiaire qui permettrait de raccorder deux dispositifs qui ne s'emboîtent pas,
- ouvrir progressivement le robinet ou la vanne,
- ne jamais forcer le robinet pour l'ouvrir, ni l'ouvrir en butée,
- purger le raccord de sortie de la bouteille avant le branchement du manodétendeur pour éliminer les poussières éventuelles. Maintenir propres les interfaces entre la bouteille et le manodétendeur,
- ne jamais procéder à plusieurs mises en pression successives du manodétendeur,
- ne jamais se placer face à la sortie du robinet, mais toujours du côté opposé au manodétendeur, derrière la bouteille et en retrait de celle-ci. Ne jamais exposer le patient au flux gazeux.
- vérifier au préalable la compatibilité des matériaux en contact avec le protoxyde d'azote médicinal, en particulier utiliser des joints de connexion au manodétendeur prévus pour ce gaz. Vérifier l'état des joints,

ne pas fumer

ne pas approcher une flamme

ne pas graisser

notamment :

a) ne jamais introduire ce gaz dans un appareil pouvant être suspecté de contenir des corps combustibles, et spécialement des corps gras,

b) ne jamais nettoyer avec des produits combustibles, et spécialement des corps gras, les appareils contenant ce gaz,

les robinets, les joints, les garnitures, les dispositifs de fermetures et les soupapes, ainsi que les circuits,

- ne pas enduire de corps gras (vaseline, pommades,...) le visage des patients,
- ne pas utiliser de générateurs d'aérosols (laque, désodorisant,...), de solvant (alcool, essence) sur le matériel ni à sa proximité,
- fermer le robinet de la bouteille après usage, laisser chuter la pression du manodétendeur en laissant ouvert le débitmètre, fermer le débitmètre et desserrer ensuite la vis de réglage du manodétendeur,

ne pas tenter de réparer un robinet défectueux

- ne pas transvaser de gaz sous pression d'une bouteille à l'autre,

ne pas serrer à la pince le manodétendeur-débitmètre sous peine de risque de détérioration du joint

- en cas de fuite, fermer le robinet ou la vanne d'alimentation présentant un défaut d'étanchéité. Ventiler fortement le local et l'évacuer. Ne jamais utiliser une bouteille présentant un défaut d'étanchéité, et vérifier la mise en service du secours,

En cas d'ouverture du robinet à très fort débit avec formation de givre au niveau du manodétendeur, ne pas utiliser la bouteille et la rendre à la pharmacie

- lorsque la température ambiante est basse ou en cas de forte consommation entraînant le refroidissement de la bouteille, le débit peut diminuer, voire s'interrompre par suite d'une pression insuffisante dans la bouteille,
- éviter d'utiliser les bouteilles de protoxyde d'azote médicinal à une température inférieure à 0 °C pour ne pas provoquer de chute de pression en cas d'utilisation intensive,
- conserver les bouteilles vides robinet fermé et les cadres vides vanne fermée (pour éviter toute corrosion en présence d'humidité).
- ne jamais utiliser le protoxyde d'azote médicinal pour des essais d'étanchéité, pour l'alimentation d'outillage pneumatique, et pour le soufflage de tuyauterie,
- la Valeur limite Moyenne d'Exposition (pendant 8 heures) au protoxyde d'azote est fixée à 25 ppm pour l'exposition du personnel,
- effectuer une ventilation systématique du lieu d'utilisation, en évacuant les gaz expirés à l'extérieur et en évitant les lieux où ils pourraient s'accumuler. Il convient, avant toute utilisation, de s'assurer de la possibilité d'évacuer les gaz en cas d'accident ou de fuite intempestive.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL

10, rue Cognacq-Jay

75341 PARIS Cedex 07

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

562 557-8: Bouteille de 5 l en aluminium ou en acier (corps et ogive peints en bleu), munie d'un robinet en laiton avec raccord de sortie spécifique. *Code UCD :9237666*

562 558-4: Bouteille de 15 l en aluminium ou en acier (corps et ogive peints en bleu), munie d'un robinet en laiton avec raccord de sortie spécifique. *Code UCD :9234076*

562 559-0: Bouteille de 47 l en acier (corps et ogive peints en bleu), munie d'un robinet en laiton avec raccord de sortie spécifique. *Code UCD :9234082*

562 560-9: 9 bouteilles de 47 l en acier, maintenues en position verticale dans un cadre métallique (panneaux peints en bleu avec les mentions "protoxyde d'azote" et "gaz à usage médical"), reliées par une lyre en cuivre ou en acier munie d'une vanne en laiton avec raccord de sortie spécifique. *Code UCD :9234082*

9. DATE DE RENOUVELLEMENT DE MISE SUR LE MARCHÉ : 13 septembre 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 10 mars 2006

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

LISTE 1

Réserve hospitalière