

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROTOXYDE D'AZOTE MÉDICINAL AIR LIQUIDE Santé FRANCE, gaz pour inhalation, pour évaporateur fixe

### 2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Protoxyde d'azote q.s. (gaz liquéfié sous une pression de 20 bar à -20 °C).

Pour les excipients voir 6.1

3 **FORME PHARMACEUTIQUE** : gaz pour inhalation.

### 4 DONNÉES 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  $FiO_2$  toujours supérieure ou égale à 21%, offrant la possibilité d'une  $FiO_2$  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  $FiO_2$ , 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 (SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>) : 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 mégalo-blastique, 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 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANESTHÉSISQUES GÉNÉRAUX, Code ATC : NO1AX13

(N :Système Nerveux Central).

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 par 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'organogenèse, a mis en évidence un effet tératogène. Cependant, les conditions expérimentales sont très éloignées de la pratique clinique humaine.

## 6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

sans objet.

### 6.2 Incompatibilités

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

1 an.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Les évaporateurs fixes doivent être installés à l'air libre dans une zone propre, sans matières inflammables, réservée au stockage des gaz à usage médical **et fermant à clef**. Il est interdit de fumer, de graisser les appareils et de faire du feu dans la zone contenant des évaporateurs fixes de protoxyde d'azote.

Aucun stationnement de véhicule ne doit avoir lieu sur l'aire de dépotage.

**Il faut veiller au danger d'asphyxie.**

Les évaporateurs fixes doivent être protégés des risques de chocs, notamment les organes de remplissage, de vidange et de sécurité (clinquants, soupapes, manomètres), des sources de chaleur ou d'ignition, de température de 50 °C et plus, des matières combustibles.

La pression à l'intérieur des canalisations de distribution ne doit pas dépasser 10 bar.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Évaporateur fixe composé d'un réservoir à enveloppe en acier et d'une interparoi constituée d'un isolant thermique.

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

Pour éviter tout incident, respecter impérativement les consignes suivantes:

**Dans la zone de stockage :**

**la projection de liquide entraînant des brûlures graves de type cryogénique (très froid).  
En cas de brûlure, rincer abondamment à l'eau.**

- vérifier le bon état des matériels avant utilisation ;
- effectuer toute manipulation sur des récipients de protoxyde d'azote en portant des gants propres adaptés à cet usage et des lunettes de protection,
- ne jamais toucher les parties froides ou givrées du matériel,

**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 fermeture et les soupapes, ainsi que les circuits.

## Dans les service utilisateur :

Le protoxyde d'azote médicinal est réservé exclusivement à l'usage médical.  
Le protoxyde d'azote médicinal doit être utilisé exclusivement avec l'oxygène médicinal,  
**La FiO<sub>2</sub> ne doit jamais être inférieure à 21%.**

- ventiler si possible le lieu d'utilisation,
- vérifier le bon état du matériel avant utilisation ,
- utiliser des raccords spécifiques du protoxyde d'azote médicinal,
- 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,
- ne jamais exposer le patient au flux gazeux (risque d'asphyxie)
- 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 utiliser de générateurs d'aérosols (laque, désodorisant,...), de solvant (alcool, essence) sur le matériel ni à sa proximité,
- en cas de fuite, fermer le robinet ou la vanne d'alimentation présentant un défaut d'étanchéité. Ventiler fortement le local et l'évacuer. Vérifier la mise en service du secours ;
- 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 :

- **562 143-9** : Protoxyde d'azote médicinal pour évaporateur fixe, par litre (soit 0,66 m<sup>3</sup> de gaz sous pression de 1 bar à 15 °C)

## 9 DATE DE RENOUVELLEMENT DE MISE SUR LE MARCHÉ :

**13 septembre 2006**

## 10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

**9 mars 2006**

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

### Liste I.

Réserve hospitalière