

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DINITROX, 100% v/v, gaz liquide à usage médical

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Protoxyde d'azote (N₂O) médicinal 100% v/v

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gaz liquide à usage médical

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Utilisation pour l'anesthésie

En tant qu'anesthésique léger, peut uniquement être utilisé en anesthésie ambulatoire pour des interventions chirurgicales mineures.

Le plus souvent utilisé en association avec :

- des anesthésiques locaux ou locorégionaux ;
- des anesthésiques fluorés ;
- des barbituriques et / ou des morphinomimétiques et / ou du curare

L'association avec le protoxyde d'azote permet de diminuer les doses d'anesthésiques volatils et / ou intraveineux et donc leur toxicité ; on obtient ainsi le degré de perte de conscience et d'amnésie nécessaire au cours de l'intervention chirurgicale.

Utilisation pour l'analgésie

En association avec l'oxygène, assure un bon niveau d'analgésie et d'anxiolyse tout en préservant suffisamment la conscience et la sensibilité du patient ;

- en obstétrique pendant les douleurs au moment des contractions ;
- en dentisterie
- pour les premiers soins, en traumatologie, lors de brûlures, d'ischémie myocardique ;
- petite chirurgie ;
- soins palliatifs ;
- explorations fonctionnelles douloureuses.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En tant qu'analgésique, le protoxyde d'azote en mélange équimolaire avec de l'oxygène (50% v/v de protoxyde d'azote et 50% v/v d'oxygène) ne peut pas être administré pendant plus d'une heure d'affilée et ne peut pas être répété pendant plus de 15 jours consécutifs.

Pour l'induction de l'anesthésie, le protoxyde d'azote joue le rôle d'anesthésique de base. A lui seul, le protoxyde d'azote, à la concentration maximale autorisée de 79% v/v, ne permet pas d'induire une anesthésie. En association avec d'autres anesthésiques inhalables, le protoxyde d'azote assure une résorption accélérée des deux anesthésiques inhalables par ce que l'on appelle un « effet de concentration et de second gaz ». La durée d'induction est de 2 à 5 min. La concentration en protoxyde d'azote au cours de la phase d'induction ne peut pas dépasser un maximum de 79% v/v. Après la phase d'induction, la quantité de protoxyde d'azote nécessaire en tant qu'anesthésique de base varie entre 50 et 70% v/v, en association avec de l'oxygène médical. La quantité nécessaire du second anesthésique inhalable diminue d'environ 1% de sa concentration minimale alvéolaire (CMA) pour chaque % en volume de protoxyde d'azote inhalé. Pour les doses d'entretien de protoxyde d'azote et du second anesthésique inhalable, se reporter aux informations produit correspondantes. En cas d'association avec des anesthésiques intraveineux, on commencera par calculer et administrer, sur base de la valeur théorique de la concentration minimale alvéolaire du protoxyde d'azote (environ 105% v/v), une dose réduite de l'anesthésique intraveineux. La concentration de protoxyde d'azote inhalée ne doit pas atteindre plus de 70% v/v et doit être ajustée vers le bas en fonction des paramètres cliniques.

L'exposition ininterrompue (> 24 heures) au protoxyde d'azote augmente le risque de dépression de la moelle osseuse. En cas de surdosage, il est nécessaire d'augmenter la concentration en oxygène.

Mode d'administration

Le protoxyde d'azote s'administre exclusivement après mélange avec au minimum 21% d'oxygène, à l'aide d'un équipement spécifique et en utilisant un masque adapté.

L'administration doit être effectuée par du personnel formé à cet effet dans des espaces bien ventilés, par exemple en recourant à une aspiration à la source au moyen d'un double masque. Pour les interventions dentaires, il est conseillé d'utiliser un double masque nasal. Dans les ambulances, l'équipement d'administration peut être raccordé à un système d'aspiration ou on peut utiliser un double masque et un masque prenant le menton. Les directives professionnelles et la législation en vigueur concernant l'administration de protoxyde d'azote doivent être respectées, en particulier en ce qui concerne la protection des travailleuses enceintes.

Lors d'utilisation de protoxyde d'azote en dehors d'une salle d'opérations, il existe un risque accru de perte de conscience et de coma. Dans ces conditions, l'administration de protoxyde d'azote en tant qu'analgésique n'est dès lors acceptable que sous forme de mélange équimolaire avec 50% d'oxygène. L'équipement utilisé doit rendre impossible l'administration de mélanges contenant plus de 50% de protoxyde d'azote.

4.3 Contre-indications

- Patients chez qui l'insufflation d'oxygène pur est indiquée
- Troubles de la conscience qui empêchent la coopération du patient
- Pathologies caractérisées par la présence d'air dans des cavités de l'organisme (pneumothorax, emphysème bulleux, maladie des caissons ou maladie de décompression, présence d'air libre dans la cavité abdominale)
- Hypertension intracrânienne
- Obstructions intestinales aiguës
- Traumatisme facial dans la région où le masque est appliqué sur le visage
- Après injection intraoculaire de gaz (SF₆, C₃F₈) en raison du risque d'expansion supplémentaire de la bulle de gaz avec pour conséquence possible une cécité
- Carence en vitamine B₁₂ en début de grossesse

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En raison des concentrations importantes en protoxyde d'azote habituellement utilisées pour l'induction, avant administration, il est nécessaire d'éliminer l'azote du système d'administration, ainsi que de surventiler le patient avec de l'oxygène.

La fraction d'oxygène dans le mélange gazeux inhalé (FiO_2) doit être maintenue à au moins 21% au cours de la phase d'induction. En pratique, on utilise souvent 30% comme limite inférieure. La fraction d'oxygène inhalée peut, si nécessaire, être portée à 100%. La pression d'oxygène doit demeurer supérieure à 8,0 kPa, soit 60 mmHg, avec une saturation en oxygène de l'hémoglobine (> 90%). Un contrôle régulier par le biais de mesures de la pression artérielle en oxygène (PaO_2) ou par pulsoxymétrie (saturation artérielle, en oxygène (SpO_2)) ainsi que par évaluation clinique, est indispensable. On doit s'efforcer de maintenir la plus faible concentration efficace en oxygène dans l'air inspiré pour chaque patient individuel.

En cas de cyanose inattendue pendant une anesthésie avec un appareil administrant de l'oxygène et du protoxyde d'azote, il est indiqué avant tout d'arrêter la fourniture de protoxyde d'azote.

Si la cyanose ne disparaît pas rapidement, le patient doit être ventilé avec un ballonnet rempli d'air.

En cas de réapparition de la cyanose, il convient de cesser les traitements anesthésiques dans la salle de traitement et de procéder à une analyse des gaz libérés par les vannes de prélèvement.

Après la fin de l'administration du mélange protoxyde d'azote/oxygène, il peut apparaître une hypoxie induite par l'élimination du protoxyde d'azote de l'organisme via les poumons. Il est recommandé, après la fin de l'administration de protoxyde d'azote, de ventiler temporairement les poumons avec 100% d'oxygène médical.

La surveillance de la pression en oxygène et de la saturation en oxygène doit se poursuivre pendant 15 min. après la fin de l'administration de protoxyde d'azote.

L'administration ou l'exposition répétée au protoxyde d'azote peut entraîner une addiction. Des précautions doivent être prises chez les patients présentant des antécédents connus de toxicomanie ou chez les professionnels de santé exposés au protoxyde d'azote.

Le protoxyde d'azote provoque l'inactivation de la vitamine B_{12} qui est un cofacteur de la méthionine synthase. À la suite d'une administration prolongée de protoxyde d'azote, le métabolisme du folate est perturbé et la synthèse de l'ADN est altérée. L'utilisation prolongée ou fréquente de protoxyde d'azote peut provoquer des modifications de la moelle osseuse (anémie mégaloblastique), une myéloneuropathie et une dégénérescence subaiguë combinée de la moelle épinière. Le protoxyde d'azote ne doit pas être utilisé en l'absence d'une surveillance clinique étroite et d'un suivi hématologique. En présence de tels cas, il convient de consulter un hématologue.

Le bilan hématologique doit inclure le contrôle de la variation mégaloblastique des globules rouges et de l'hypersegmentation des neutrophiles. Une toxicité neurologique peut survenir sans anémie ou macrocytose et avec des taux de vitamine B_{12} s'inscrivant dans les valeurs normales. Une toxicité neurologique est apparue chez des patients atteints d'une carence subclinique en vitamine B_{12} non diagnostiquée après des expositions uniques au protoxyde d'azote au cours d'une anesthésie.

L'administration de protoxyde d'azote doit avoir lieu avec prudence dans les situations suivantes :

- L'administration de protoxyde d'azote peut engendrer une augmentation de la pression dans le ballonnet d'un tube endotrachéal, ainsi que dans les autres ballonnets remplis utilisés pour d'autres procédures (ballonnets pour occlusion des vaisseaux). Les accessoires médicaux remplis d'air peuvent devenir défectueux (par exemple se déchirer) en cas d'exposition à un gaz anesthésique à base d'azote.
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Patients hypovolémiques suite à un choc ou à une insuffisance cardiaque (hypotension sévère).

- Patients souffrant de carence en vitamine B₁₂ non traitée, d'anémie de Biermer, de maladie de Crohn ou patients végétariens. Comme le protoxyde d'azote interfère avec la vitamine B₁₂, une anémie mégalo-blastique est susceptible de se développer; celle-ci peut être traitée par administration d'acide folique. En outre, des affections du système nerveux se manifestant par un échec de la méthylation des protéines basiques des gaines de myéline peuvent apparaître.
- Chez les patients traités par la bléomycine, parce que la concentration accrue en oxygène associée à la technique de sédation par inhalation engendre un risque accru de toxicité pulmonaire.
- Drépanocytose.
- Lors d'accouchements, où l'administration concomitante de protoxyde d'azote et d'opiacés est déconseillée car elle risque d'induire une perte de conscience.
- Après une injection intraoculaire, il est nécessaire d'attendre suffisamment longtemps, faute de quoi il existe un risque de troubles visuels.
- Utilisation simultanée de benzodiazépines lors d'anxiété associée à des interventions dentaires en raison de la possibilité de perte de conscience.

Le protoxyde d'azote est un gaz incolore qui possède une odeur légèrement douceâtre ; il est non toxique et ininflammable, mais peut favoriser la combustion ; étant plus lourd que l'air, il s'accumule aux endroits les plus bas.

Lors d'utilisation de protoxyde d'azote, une partie de ce gaz est expiré par le patient et parvient dans l'air ambiant. L'utilisation de masques faciaux à double aspiration et un niveau de ventilation suffisant (20x/heure) à titre de mesure de précaution doit faire en sorte que la concentration moyenne demeure inférieure à la valeur de la concentration maximale admissible (MAC ou *Maximal Allowable Concentration*, 50 ppm ou 152 mg/m³). Suite à l'exposition répétée au protoxyde d'azote dans des espaces mal ventilés, des cas de réduction de la fertilité et d'anomalies congénitales chez le personnel médical et paramédical ont été signalés. En particulier, une exposition des femmes enceintes à des concentrations maximales au cours des deuxième et troisième mois après la date des dernières règles a été considérée comme responsable de ces problèmes. Si l'exposition à des concentrations maximales est inévitable au cours de cette période, les travailleuses concernées ne peuvent exercer aucune activité professionnelle dans des locaux où de telles expositions maximales sont susceptibles de se produire. Par ailleurs, la réglementation en vigueur concernant l'utilisation de protoxyde d'azote doit être respectée.

En règle générale, les travailleurs doivent recevoir pour recommandation d'éviter de respirer directement et pendant des périodes prolongées l'air expiré par les patients.

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

Il n'existe aucun rapport connu d'interactions médicamenteuses sur le plan pharmacocinétique.

Le protoxyde d'azote présente une interaction directe avec les récepteurs des opiacés (sous-types OP2 et OP3), les récepteurs GABA (sous-type A) et les récepteurs du glutamate (sous-type NMDA).

Les interactions avec les autres médicaments administrés simultanément s'expliquent par ces interactions.

Tous les anesthésiques (inhalables) présentent une interaction avec les récepteurs GABA et les récepteurs du glutamate et exercent un effet additif sur l'activité sédatrice du protoxyde d'azote.

Le protoxyde d'azote diminue la valeur de la concentration minimale alvéolaire des anesthésiques inhalables. Le protoxyde d'azote s'utilise pour réduire la dose nécessaire des autres anesthésiques, mais également pour raccourcir la durée d'induction lors d'utilisation d'anesthésiques inhalables.

Les opiacés ont un effet additif sur l'activité analgésique et sédatrice du protoxyde d'azote.

Les benzodiazépines et les barbituriques exercent respectivement une interaction avec les récepteurs des benzodiazépines et avec un site de liaison allostérique sur le complexe des récepteurs GABA et renforcent les effets du protoxyde d'azote.

De l'hémoglobine non saturée peut apparaître lorsque le protoxyde d'azote est associé à des sédatifs.

Le protoxyde d'azote renforce l'activité myorelaxante des relaxants musculaires agissant par blocage neuromusculaire non dépolarisant (notamment cisatracurium, pancuronium, gallamine, tubocurarine, vécuronium).

L'effet antiprolifératif du protoxyde d'azote repose sur l'inactivation de la vitamine B₁₂ par le protoxyde d'azote. Cet effet disparaît après l'arrêt de l'administration de protoxyde d'azote et l'administration simultanée de vitamine B₁₂. Suite à l'inactivation de la vitamine B₁₂ par le protoxyde d'azote, la toxicité du nitroprussiate de sodium et du méthotrexate est augmentée.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Des données limitées sur l'utilisation à court terme de protoxyde d'azote pendant la grossesse chez l'être humain n'indiquent pas de risque accru d'anomalies congénitales. Le protoxyde d'azote peut, dans de rares cas, engendrer une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Les études expérimentales sur animaux ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

Pendant la grossesse, le protoxyde d'azote médicinal ne doit être utilisé que si cela s'avère absolument nécessaire. L'usage prolongé ou répété doit être évité. Lors d'utilisation au moment de l'accouchement, il est nécessaire de surveiller le nouveau-né pour une éventuelle dépression respiratoire.

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de protoxyde d'azote dans le lait maternel. Toutefois, après administration à court terme de protoxyde d'azote, une interruption de l'allaitement maternel n'est pas nécessaire.

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

Le protoxyde d'azote exerce une puissante influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est conseillé de s'abstenir de conduire des véhicules pendant 24 heures après une anesthésie générale au protoxyde d'azote en association avec d'autres anesthésiques ou analgésiques.

Après l'arrêt de l'administration à court terme de protoxyde d'azote pour l'obtention d'une analgésie, les patients ambulatoires qui doivent conduire un véhicule dans la circulation ou utiliser des machines doivent demeurer sous observation jusqu'à ce que les éventuels effets indésirables aient disparu et que le patient soit à nouveau dans le même état de vigilance qu'avant l'administration de protoxyde d'azote.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables connus sont classés en fonction des différents systèmes d'organes. Une classification sur base de la fréquence est difficile dans la mesure où il n'y a pas eu d'études structurées à ce sujet. Lorsque, sur base de la littérature, une estimation raisonnable de la fréquence était possible, celle-ci est reprise dans l'aperçu ci-après.

Description des fréquences : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; inconnu (impossible à estimer sur base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique					Anémie mégaloblastique Granulocytopénie (après administration pendant plus de 24 heures ; il est admis qu'une exposition unique d'une durée maximale de 6 heures n'engendre aucun risque ou seulement un risque très rare chez les patients ne souffrant pas d'une affection hématologique préexistante)	
Affections cardiaques					Arythmie Insuffisance cardiaque	
Affections congénitales, familiales et génétiques					Plusieurs anomalies congénitales (chez le personnel médical et paramédical en cas d'exposition répétée)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Affections de l'oreille moyenne (augmentation temporaire de la pression et/ou du volume des cavités closes)				
Affections oculaires		Hypertension oculaire (augmentation temporaire de la pression et/ou du volume) Douleur oculaire Occlusion de l'artère rétinienne Cécité				
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Distension abdominale (augmentation temporaire de la pression et/ou du volume de l'intestin et de la cavité abdominale)					
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					Troubles de la démarche	
Affections hépatobiliaires					Nécrose hépatique	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures					Syndrome d'hyperperfusion cérébrale Complications en rapport avec les dispositifs médicaux (élévation de la pression dans les ballonnets remplis)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Carence en vitamine B ₁₂ Hyperhomocystéinémie (peuvent toutes deux survenir après une exposition unique d'une durée maximale de 6 heures)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Faiblesse musculaire	
Affections du système nerveux				Paraplégie Paraparésie*	Epilepsie Élévation de la pression intracrânienne Neuropathie périphérique* Encéphalopathie Troubles sensoriels Réflexes anormaux Maux de tête Baisse de conscience	Myélonuropathie Neuropathie Dégénérescence subaiguë de la moelle épinière Crises convulsives généralisées
				*Très rare lors d'exposition unique d'une durée maximale de 6 heures chez les patients ne souffrant pas de carence en vitamine B ₁₂		
Affections psychiatriques			Hallucinations (En l'absence d'association avec un autre anesthésique, des effets psychodysléptiques sont susceptibles d'apparaître. Une association de ce type est normale puisque le protoxyde d'azote est seulement un anesthésique accessoire.)		Trouble psychotique Confusion mentale Anxiété Humeur euphorique	Addiction
Affections des organes de reproduction et du sein					Stérilité (chez le personnel médical et paramédical en cas d'exposition répétée)	

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hypoxie (pendant quelques minutes après l'arrêt de l'administration de protoxyde d'azote)				Pneumothorax	
Affections vasculaires					Hypotension Choc	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

Division Vigilance

Eurostation II

Place Victor Horta 40/40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les conséquences d'un surdosage de protoxyde d'azote mènent à un déficit aigu en oxygène et ne sont pas liés aux effets associés à l'interaction du protoxyde d'azote avec les récepteurs ou à l'inactivation de la vitamine B₁₂ par le protoxyde d'azote. Le déficit en oxygène, en fonction de sa sévérité et de sa durée, peut induire une hypoxie ou de la cyanose.

En cas de surdosage, il convient d'arrêter l'administration de protoxyde d'azote et de ventiler activement ou passivement le patient avec de l'air ou de l'oxygène jusqu'à normalisation de la saturation en oxygène.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres anesthésiques généraux, code ATC : N 01 AX 13

Le protoxyde d'azote est un anesthésique relativement faible doté d'excellentes propriétés analgésiques. L'activité analgésique du protoxyde d'azote repose sur un effet sur les récepteurs des opiacés et son activité anesthésique sur un effet sur les récepteurs GABA et les récepteurs du glutamate. Le protoxyde d'azote est dépourvu d'activité myorelaxante. A une concentration de 50%, le protoxyde d'azote a une activité analgésique ; une activité anesthésique n'apparaît qu'à une concentration de 105% (MAC). L'activité anesthésique n'est obtenue que lors d'administration simultanée d'anesthésiques intraveineux ou d'autres anesthésiques inhalables. Lors d'une telle association avec d'autres anesthésiques inhalables, la concentration minimale alvéolaire moyenne (MAC) de protoxyde d'azote nécessaire à l'obtention d'une anesthésie est réduite de moitié environ et est de 50 à 70%.

Le protoxyde d'azote est dépourvu d'effet direct sur la fonction pulmonaire et les échanges gazeux. Le protoxyde d'azote a par contre un effet indirect sur les échanges gazeux dans la mesure où il est plus soluble dans le sang que l'azote. Le protoxyde d'azote est par conséquent plus rapidement absorbé dans les poumons que l'azote, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations (pressions partielles) des autres gaz, de l'oxygène et, éventuellement, des autres anesthésiques inhalés simultanément. Au cours de la phase initiale (5 minutes) de l'administration de protoxyde d'azote, l'absorption des autres gaz est augmentée jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint entre les quantités de protoxyde d'azote inhalé et expiré. Au cours de la phase initiale de l'administration de protoxyde d'azote, le dioxyde de carbone est présent à une concentration accrue dans l'air expiré.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Le protoxyde d'azote inhalé est absorbé par échange gazeux dépendant de la pression entre le gaz alvéolaire et le sang capillaire qui traverse les alvéoles. Le protoxyde d'azote est transporté sous forme dissoute via la circulation systémique vers tous les tissus de l'organisme. Le protoxyde d'azote est rapidement absorbé après inhalation. La concentration alvéolaire se rapproche de la concentration inhalée dans les 5 minutes. L'activité apparaît après 2 à 5 minutes. Le coefficient de partition sang/gaz est faible, à savoir 0,47.

Distribution :

La concentration dans les tissus fortement irrigués, en particulier le cerveau, se rapproche de la concentration inhalée dans les 5 minutes. Le protoxyde d'azote est 35 fois plus soluble dans le sang que l'azote. Dès lors, il diffuse plus rapidement que l'azote dans les cavités fermées contenant de l'air. Si la cavité est pourvue de parois rigides, la pression augmente ; si les parois ne sont pas rigides, le volume augmente. Ce phénomène est à l'origine de contre-indications, par exemple, lors de pneumothorax, d'embolie gazeuse et de présence d'air libre dans la cavité abdominale.

Métabolisme :

Le protoxyde d'azote n'est pas métabolisé, la seule transformation qui a lieu se produit lors de réaction avec la vitamine B₁₂.

Élimination :

Le protoxyde d'azote est éliminé rapidement et sous forme non modifiée via les poumons et en faible proportion par voie intestinale et cutanée.

5.3 Données de sécurité précliniques

Chez les rongeurs, on a constaté après exposition continue à des concentrations élevées de protoxyde d'azote une réduction de la fertilité, une mortalité fœtale accrue, un risque accru de fausse couche, une réduction de la croissance fœtale, des anomalies squelettiques et des cas de *situs inversus*.

Une exposition de courte durée au protoxyde d'azote peut provoquer des dommages réversibles aux neurones du cortex singulaire postérieur/rétrosplénial. Une exposition plus prolongée peut provoquer la mort des cellules neuronales. Il est possible de prévenir des effets neurotoxiques, y compris la mort cellulaire, par des anesthésiques GABA-mimétiques. La durée du blocage des récepteurs du glutamate (sous-type NMDA) semble être ici le facteur déterminant. On ne sait pas avec certitude si et, le cas échéant, dans quelle mesure on doit s'attendre à ce type d'effets chez l'être humain et de tels effets n'ont jamais été décrits jusqu'à présent, alors que le protoxyde d'azote est utilisé depuis plus de 150 ans.

Sachant que le protoxyde d'azote n'est administré à plus fortes doses que lors d'anesthésie, de préférence pendant moins de 6 heures, et qu'il y a alors toujours administration concomitante d'autres anesthésiques, il est difficile d'évaluer dans quelle mesure ces effets sont diminués ou évités par ces autres anesthésiques.

Le protoxyde d'azote inactive la vitamine B₁₂, une coenzyme de la méthionine synthétase, une enzyme responsable de la formation de tétrahydrofolate et de méthionine, lesquels sont indispensables à la synthèse de l'ADN et aux processus de méthylation au sein de l'organisme.

Les données non cliniques n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ne contient aucun excipient.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

- Les bouteilles de gaz sont à conserver à une température comprise entre – 20 et + 65°C.
- Les bouteilles de gaz doivent être entreposées dans un local bien ventilé et exclusivement réservé à l'entreposage de gaz médicaux. Cet espace de stockage ne doit pas contenir de matériaux inflammables.
- Eviter tout contact avec des graisses, des huiles ou d'autres hydrocarbures.
- Les bouteilles de gaz doivent être entreposées verticalement ; les bouteilles de gaz à fond rond doivent être entreposées verticalement dans un cadre.
- Les bouteilles doivent être protégées contre tout risque de chute ou de chocs, par exemple en adoptant les mesures de sécurité suivantes : fixer les bouteilles de gaz ou les placer dans un cadre.
- Les bouteilles qui contiennent différents types de gaz ou différentes compositions doivent être entreposées séparément.
- Les bouteilles de gaz pleines et vides doivent être entreposées séparément.
- Ne pas conserver les bouteilles de gaz à proximité de sources de chaleur.
- Les bouteilles de gaz doivent être entreposées couvertes et bien protégées des effets des conditions météorologiques.
- Les robinets des bouteilles de gaz contenant du protoxyde d'azote sont pourvus d'une plaque rupturable pour éviter l'explosion de la bouteille en cas de trop forte pression à l'intérieur de celle-ci. En cas d'exposition à des températures trop élevées, la plaque rupturable risque de se briser. La totalité du contenu de la bouteille est alors libéré.
En pareil cas, ne pas pénétrer dans le local de stockage et bien ventiler le local jusqu'à ce que l'accès à celui-ci soit autorisé par un spécialiste.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le protoxyde d'azote médical est conditionné dans des bouteilles de gaz sous forme liquide sous sa propre pression gazeuse. Les bouteilles sont en acier. L'épaule de la bouteille est de couleur bleue. Les robinets sont en laiton.

Bouteille de gaz de x litres avec une contenance de y kilogrammes (unité de masse) de protoxyde d'azote gazeux à 15°C.

Bouteilles de gaz - Protoxyde d'azote médical sous forme gazeuse								
Contenu (x) en litres	2	3,5	5	10	20	50	550 (11x50l)*	600 (12x50l)*
Nombre de kilogrammes de protoxyde d'azote (y)	1,5	2,6	3,75	7,5	15	37,5	412	450

Bouteilles de gaz - Protoxyde d'azote médical sous forme gazeuse (voir remarque (1))								
Contenu (x) en litres	2	3,5	5	10	20	50	550 (11x50l)*	600 (12x50l)*

Matériau de la bouteille de gaz et type de robinet	s, p,h	s, p,h	s, p,h	s, p,h	s, p,h	s et p,h	s et h	s et h
--	--------	--------	--------	--------	--------	----------	--------	--------

remarque (1) :

s : bouteille de gaz en acier

p : robinet à étrier avec ergots de sécurité

h : robinet manuel

* : cadre : groupe de bouteilles de gaz montés ensemble dans une construction où toutes les bouteilles de gaz sont réunies par une même tête de distribution (constitué de 11 ou 12 bouteilles de gaz ; chaque bouteille de gaz a une capacité de 50 litres d'eau)

Réservoir cryogène mobile : Le protoxyde d'azote médical est conditionné dans un réservoir avec isolation thermique sous forme liquide sous sa propre pression gazeuse. Ces réservoirs sont en aluminium ou en acier (inoxydable).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Se conformer aux instructions du fournisseur, en particulier :

- L'administration de protoxyde d'azote ne peut avoir lieu que si une régulation adéquate de la pression et du débit est installée entre la bouteille et le patient.
- Avant d'ouvrir le robinet de la bouteille, placer la bouteille en position verticale et pendant l'administration, la maintenir en position verticale.
- L'administration de protoxyde d'azote doit avoir lieu simultanément avec l'administration d'oxygène au moyen d'un mélangeur protégé ; la pression de protoxyde d'azote dans les tuyaux doit toujours être inférieure à la pression d'oxygène.
- En cas d'utilisation d'un mélangeur variable, il est recommandé de procéder à un contrôle au moyen d'un analyseur d'oxygène.
- Ne pas utiliser une bouteille de gaz visiblement endommagée ou suspecte d'avoir été endommagée ou qui a été exposée à des températures extrêmes.
- Eviter tout contact avec des graisses, des huiles ou d'autres hydrocarbures.
- Utiliser uniquement des équipements adaptés au type de bouteille de gaz et au gaz employés.
- Ne pas utiliser une pince ou d'autres outils pour ouvrir ou fermer le robinet de la bouteille de gaz afin d'éviter tout risque de dommages.
- Ne pas modifier la forme du récipient.
- Le transfert de gaz sous pression n'est pas autorisé.
- Les installations utilisées, y compris entreposage central, réseaux de distribution, canalisations, points de prélèvement et robinets, doivent être conformes à la législation en vigueur.
- Le protoxyde d'azote est un gaz non toxique, combustible et plus lourd que l'air. En présence d'anesthésiques, de gaz ou de vapeurs inflammables, des mélanges explosifs sont susceptibles de se former, même en l'absence d'oxygène.
- Le protoxyde d'azote peut enflammer brutalement les matériaux très chauds ou aviver un feu qui couve ; il est par conséquent interdit de fumer ou d'utiliser une flamme nue à proximité d'une bouteille de gaz.
- En cas de fuite, fermer le robinet de la bouteille si on a la possibilité de le faire en toute sécurité. Sinon, laisser la bouteille se vider lieu sûr à l'extérieur.
- Fermer les robinets des bouteilles de gaz vides.
- Restituer les bouteilles vides au fournisseur.

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

Air Products N.V./S.A.
Leonardo da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Réservoir cryogène mobile: BE218802
Cadre: BE218793

Mode de délivrance : Soumis à prescription médicale restreinte

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Première autorisation : 19 janvier 1998
Renouvellement de l'autorisation : 10 juillet 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2019

DATE D'APPROBATION DU TEXTE

05/2019