

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Protoxyde d'azote Médical, Air Liquide Santé International 100 %, gaz médicinal liquéfié.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

100 % protoxyde d'azote (oxyde de diazote) pur.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gaz médicinal liquéfié.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adjuvant d'anesthésie :

* en association avec les anesthésiques volatils (dérivés halogénés) ou les agents par voie intraveineuse (barbituriques ou non barbituriques), les analgésiques (morphiniques), les curarisants ;

* dans les techniques de neuroleptanalgie.

En analgésie : dans ce cas, le protoxyde d'azote est utilisé en mélange équimoléculaire préfabriqué avec l'oxygène (50 V%/50 V%).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les concentrations anesthésiques usuelles de protoxyde d'azote sont de 50-60% et peuvent aller jusqu'à 70-79% en phase d'induction, la FiO₂ ne devant pas être inférieure à 21%.

Mode d'administration : Voie inhalée

4.3. Contre-indications

Patients nécessitant une ventilation à 100% d'oxygène.

Le protoxyde d'azote ne doit pas être utilisé dans les situations à risque d'accumulation dans des cavités et quand son expansion pourrait être dangereuse, telles que:

- Traumatisme crânien
- Traumatisme maxillofacial
- Pneumothorax
- Embolie gazeuse
- Accident de décompression
- Après une récente plongée sous marine
- Encephalographie gazeuse
- Bulles d'emphysème
- Chirurgie des sinus ou de l'oreille moyenne
- Chirurgie de l'oreille interne
- Importante distension gazeuse abdominale (ex : occlusion intestinale)

En cas d'injection préalable d'air pour le positionnement correct du cathéter d'anesthésie péridurale.

Patient ayant reçu récemment un gaz ophtalmique (SF₆, C₃F₈, C₂F₆) utilisé dans la chirurgie oculaire tant que persiste une bulle de gaz à l'intérieur de l'œil ou 3 mois après la dernière injection d'un gaz ophtalmique. Des complications post-opératoires graves peuvent survenir en rapport avec l'augmentation de la pression intraoculaire (voir sections 4.5 et 4.8).

Une durée d'exposition continue de plus de 24 heures au protoxyde d'azote est contre-indiquée en raison de la toxicité médullaire du produit.

En analgésie, toute modification de l'état de vigilance, empêchant la coopération du patient.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales :

- * L'administration de protoxyde d'azote est susceptible d'augmenter la pression dans les ballonnets des sondes d'intubation trachéale.
- * Comme tout gaz anesthésique, le protoxyde d'azote nécessite une bonne ventilation des lieux d'utilisation. Les locaux où une utilisation fréquente du protoxyde d'azote est effectuée doivent disposer d'un système de récupération des gaz usagés ou d'un système de ventilation satisfaisant pour maintenir la concentration de protoxyde d'azote dans l'air ambiant à un niveau minimum et en dessous des limites d'exposition professionnelle définies au niveau national.
- * Gaz comburant, plus lourd que l'air, le protoxyde d'azote s'accumule dans les points bas.
- * De façon générale, il est recommandé aux professionnels d'éviter d'inhaler directement l'air expiré des patients de façon prolongée et de renouveler l'air des salles où ont lieu les anesthésies.
- * Si une cyanose imprévue apparaît lors de l'anesthésie avec un appareil alimenté en oxygène et protoxyde d'azote, un surdosage doit être envisagé (voir rubrique 4.9). En cas d'accidents répétés, il convient d'arrêter le fonctionnement du site d'anesthésie et de procéder à l'analyse des gaz délivrés aux prises.
- * L'administration du protoxyde d'azote doit être arrêtée au moins 15 minutes avant l'injection de gaz ophtalmique.

Précautions d'emploi :

- * Insuffisance cardiaque décompensée.
- * Une augmentation de la pression intracrânienne a été observée lors de l'administration de protoxyde d'azote chez des patients présentant des troubles intracrâniens. Une surveillance renforcée de la pression intracrânienne est recommandée chez les patients à risque d'hypertension intracrânienne.
- * En cas d'obstruction de la trompe d'Eustache, des otalgies et/ou des affections de l'oreille moyenne et/ou des perforations du tympan peuvent être observées en raison de modifications de pression dans la cavité tympanique (voir rubrique 4.8).

Abus, mésusage et dépendance: Une administration prolongée et/ou répétée peut entraîner la survenue de dépendance (voir rubrique 4.8). 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 (voir rubrique 6.6).

Inactivation de la vitamine B12

Le protoxyde d'azote provoque l'inactivation de la vitamine B12 qui est un cofacteur de la méthionine synthase. A 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 myélonéuropathie et une dégénérescence subaigüe 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 de neutrophiles. Une toxicité neurologique peut survenir sans anémie ou macrocytose et avec des taux de vitamine B12 s'inscrivant dans les valeurs normales. Une toxicité neurologique est apparue chez des patients atteints d'une carence subclinique en vitamine B12 non diagnostiquée après des expositions uniques au protoxyde d'azote au cours d'une anesthésie.

Il est recommandé de mesurer le taux de vitamine B12 avant utilisation du protoxyde d'azote chez les patients présentant un risque de déficience en vitamine B12 (patients alcooliques, patients souffrant d'anémie, ou de gastrite atrophique, patients malnutris, patients ayant reçu récemment des médicaments qui interfèrent avec le métabolisme de la vitamine B12 et/ou des folates (voir rubriques 4.5 et 4.8).

En cas d'administration répétée et prolongée, il est recommandé de supplémenter le patient en vitamine B12.

En anesthésie uniquement:

Une toxicité neurologique est apparue chez des patients atteints d'une carence subclinique en vitamine B12 non diagnostiquée après des expositions uniques au protoxyde d'azote au cours d'anesthésie.

Résumé des Caractéristiques du Produit

- * Compte tenu des concentrations élevées de protoxyde d'azote habituellement utilisées dès l'induction, une dénitrogénéation préalable du circuit anesthésique est nécessaire, ainsi qu'une hyper-oxygénation préalable du patient.
- * Afin d'éviter tout risque d'hypoxie, il est recommandé de surveiller la FiO₂ qui ne devra pas être inférieure à 21% et d'augmenter temporairement la concentration inhalée d'oxygène après l'arrêt de l'inhalation de protoxyde d'azote.
- * La concentration inhalée d'oxygène doit être mesurée, de même qu'il est recommandé de surveiller la saturation du sang artériel en oxygène (oxymètre de pouls).
- * Patients atteints d'hypovolémie, de choc ou d'une maladie cardiaque (hypotension sévère)
- * Pendant le réveil d'une anesthésie prolongée au protoxyde d'azote, l'oxygène doit être administré pendant une courte période afin d'éviter l'hypoxie de diffusion.

En analgésie uniquement :

- * Patients traités par la bléomycine, car les concentrations élevées en oxygène utilisées lors de la technique de sédation par inhalation entraîne un risque élevé de toxicité pulmonaire.
- * L'auto administration doit être privilégiée pour permettre une évaluation de l'état de vigilance.
- * Chez les patients prenant des médicaments déprimeurs du système nerveux central, principalement les morphiniques et les benzodiazépines, le risque de sédation profonde est accru nécessitant une surveillance renforcée.

Population pédiatrique :

Dans de rares cas, le protoxyde d'azote peut provoquer une dépression respiratoire chez les nouveau-nés (voir rubrique 4.8). Lorsque le protoxyde d'azote est utilisé lors d'un accouchement, l'apparition d'une dépression respiratoire chez le nouveau-né doit être surveillée.

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

- Potentialisation des produits anesthésiques intraveineux ou par inhalation aboutissant à la diminution des posologies (thiopental, benzodiazépines, morphiniques) ou de la MAC des anesthésiques volatils.
- En analgésie, Il existe un risque de potentialisation des effets hypnotiques des médicaments à action centrale (opiacés, benzodiazépines et autres psychotropes), en cas d'association avec le protoxyde d'azote (voir section 4.4).
- Les médicaments qui interfèrent avec le métabolisme de la vitamine B12 et/ou des folates peuvent potentialiser l'inactivation de la vitamine B12 induite par le protoxyde d'azote (voir section 4.4 et 4.8).
- Augmentation de la toxicité du nitroprussiate de sodium par oxydation de la vit B12.
- Augmentation ou prolongation excessive du blocage neuromusculaire produit par un relaxant musculaire non dépolarisant (cisatracurium, pancuronium, gallamine, tubocurarine, vecuronium).
- Patient ayant reçu récemment un gaz ophtalmique (SF₆, C₃F₈, C₂F₆) utilisé dans la chirurgie oculaire tant que persiste une bulle de gaz à l'intérieur de l'œil ou 3 mois après la dernière injection d'un gaz ophtalmique. Des complications post-opératoires graves peuvent survenir en rapport avec l'augmentation de la pression intraoculaire (voir section 4.4 and 4.8).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Un nombre important de données collectées chez des femmes enceintes ayant reçu une administration unique de protoxyde d'azote (plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif.

En outre, aucune toxicité fœtale ou néonatale n'a été spécifiquement associée à l'exposition du protoxyde d'azote durant la grossesse.

Par conséquent, le protoxyde d'azote peut être utilisé pendant la grossesse en cas de besoin clinique.

Lorsque le protoxyde d'azote est utilisé près de l'accouchement, les nouveau-nés doivent être surveillés pour la survenue potentielles d'effets secondaires (voir rubriques 4.4 et 6.6)

Résumé des Caractéristiques du Produit

Chez les femmes professionnellement exposées à une inhalation chronique de protoxyde d'azote en cours de grossesse, en l'absence de système de récupération des gaz usagés ou d'un système de ventilation appropriés, une augmentation des avortements spontanés et des malformations a été évoquée. Ces effets sont contestables en raison des biais méthodologiques rencontrés et des conditions d'exposition. De plus, aucun risque n'a été observé dans des études ultérieures et dans lesquelles un système d'évacuation des gaz usagés ou de ventilation approprié avait été mis en place (voir la section 4.4 concernant la nécessité d'un système de récupération des gaz ou de ventilation satisfaisant).

Allaitement

Il n'y a aucune donnée sur le passage du protoxyde d'azote dans le lait maternel. Cependant, après une courte période d'administration de protoxyde d'azote, et considérant sa courte demi-vie, l'interruption de l'allaitement n'est pas nécessaire.

Fertilité

Aucune donnée pertinente n'est disponible chez l'Homme.

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

Après l'arrêt de l'administration du mélange, et surtout si l'administration a été prolongée, les patients ambulatoires qui doivent conduire ou utiliser des machines devront être gardés sous surveillance jusqu'au retour à l'état de vigilance antérieur à l'administration.

4.8. Effets indésirables

Le protoxyde d'azote diffuse à l'intérieur de toutes les cavités corporelles contenant de l'air plus vite que l'azote n'en sort. L'utilisation de protoxyde d'azote peut entraîner une expansion des cavités closes contenant des gaz.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir au cours du traitement et disparaissent dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'inhalation du mélange :

Les effets indésirables sont listés selon la convention de fréquence MedDRA

Très fréquent:	$\geq 1/10$
Fréquent:	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent:	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rare:	$\leq 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée:	Ne peut être estimée sur base des données disponibles

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet secondaire
Affections hématologique et du système lymphatique	Indéterminée	Anémie mégaloblastique, Pancytopénie, leucopénie, agranulocytose
Trouble du métabolisme et de la nutrition	Indéterminée	Carence en vitamine B ₁₂ (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Euphorie, agitation, angoisse, rêves, hallucination
	Indéterminée	Abus et dépendance
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Paresthésie, sédation excessive
	Indéterminée	Myeloneuropathie, neuropathie, augmentation de la pression intracrânienne. Sensation vertigineuse, maux de tête, paraparésie

Résumé des Caractéristiques du Produit

		spastique. Crises convulsives généralisées, dégénérescence subaiguë de la moelle épinière
Affections oculaires	Indéterminée	Atteinte visuelle sévère (engendrée par l'expansion d'un gaz intraoculaire, voir rubriques 4.3 et 4.5)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Indéterminée	Otalgies, affections de l'oreille moyenne, perforation du tympan (en cas de non perméabilité de la trompe d'Eustache, voir rubrique 4.4)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Indéterminée	Dépression respiratoire (chez le nouveau-né, quand le protoxyde d'azote a été utilisé pendant l'accouchement, voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Vomissement, nausées

Résumé des Caractéristiques du Produit

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la
Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 analgésie, le surdosage peut provoquer : augmentation de la sensation d'étourdissements, perte de conscience, cyanose et décès par anoxie.
- En anesthésie générale, en cas de surdosage (concentration inhalée de protoxyde d'azote supérieure à 70 %), des symptômes d'hypoxie peuvent apparaître. Dans ce cas, la concentration de protoxyde d'azote doit être baissée et, si nécessaire, des mesures spécifiques mises en œuvre par l'anesthésiste.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

- Anesthésique faible doté d'une activité analgésique et dénué d'effet myorelaxant : une concentration de 60% de protoxyde d'azote procure environ 60% de la concentration alvéolaire moyenne (MAC) nécessaire à l'anesthésie.
- Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques Généraux, Code ATC : N01AX13.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption : par voie pulmonaire très rapide. Du fait de la grande diffusibilité et de la faible solubilité du protoxyde d'azote, la concentration alvéolaire est proche de la concentration inhalée en moins de 5 minutes.
- Transport : uniquement sous forme dissoute dans le sang.
- Distribution : la concentration dans les tissus richement vascularisés, notamment le cerveau, est proche de la concentration inhalée en moins de 5 minutes.
- Bio-transformation : aucune.
- Elimination : par voie pulmonaire en quelques minutes chez le sujet normalement ventilé.

5.3. Données de sécurité préclinique

- Bien que les conditions expérimentales utilisées chez l'animal soient très éloignées de celles réalisées en clinique humaine, l'administration chez l'animal de concentrations élevées de protoxyde d'azote pendant des durées d'exposition longues et répétées durant la période d'organogenèse a mis en évidence un effet tératogène. A degré équivalent d'anesthésie, le risque de tératogénicité est moindre avec le protoxyde d'azote : halothane > enflurane > protoxyde d'azote.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Aucun

6.2. Incompatibilités

Voir 6.4. Précautions particulières de conservation

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Bouteilles/Cadres :

- * A conserver à une température ne dépassant pas 50°C et à l'écart d'une source de chaleur.
- * Tenir en position verticale, arrimer solidement les bouteilles pour éviter chutes ou chocs.
- * Proscrire tout contact avec les graisses, huiles ou autres hydrocarbures.
- * Ventiler largement les locaux d'utilisation ou de stockage du protoxyde d'azote.
- * Feux nus interdits.
- * Défense de fumer.
- * Défense de graisser.
- * Danger d'asphyxie.
- * Tenir le lieu de stockage propre, notamment éliminer les matières combustibles (papier, chiffon, taches d'huile,...).
- * Le lieu de stockage doit être clôturé et fermé à clef, clef sous verre dormant.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Cadre de bouteilles (jusqu'à 444 kg) métalliques avec robinets spécifiques.
- Bouteilles métalliques, de différentes capacités jusqu'à 37 Kg, avec robinets spécifiques (R7 ou MGE 512 en laiton ou acier inoxydable, muni d'un raccord de sortie de type G spécifique du protoxyde d'azote).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les locaux où une utilisation fréquente de protoxyde d'azote est effectuée doivent disposer d'un système de récupération des gaz usagés ou de ventilation satisfaisant (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Chez les femmes professionnellement exposées à une inhalation chronique de protoxyde d'azote en cours de grossesse, en particulier en l'absence de système de récupération des gaz, une augmentation des avortements spontanés et des malformations a été évoquée. Cependant ces effets sont contestables en raison des biais méthodologiques rencontrés, des conditions d'exposition concernées et de l'absence de risque observé dans des études ultérieures. (Voir aussi la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » concernant l'exposition professionnelle).

- L'administration de protoxyde d'azote doit :
 - * être concomitante de celle d'oxygène au moyen d'un mélangeur de sécurité, la pression dans les canalisations du protoxyde d'azote devant toujours être inférieure à celle de l'oxygène ;
 - * être garantie par la qualité pharmaceutique du gaz assurant sa pureté ;
 - * être assurée par l'utilisation d'analyseurs d'oxygène sur les appareils d'anesthésie et de mélangeurs réglables équipant les appareils à débits faibles et forts, permettant de régler le mélange délivré au patient de 21 à 100 V% d'oxygène et munis d'un dispositif pneumatique d'arrêt d'admission des gaz en cas de $FiO_2 < 20$ V% ou d'arrêt d'alimentation en oxygène, ainsi que de soupapes d'admission d'air extérieur et d'expiration ;
 - * satisfaire à la réglementation en matière de sécurité concernant notamment les centrales, réseaux de distribution, canalisations, flexibles, prises murales et raccords (code couleur, normes NF).

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

Résumé des Caractéristiques du Produit

Air Liquide Santé International
75, Quai d'Orsay
F - 75341 Paris
France

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE180144 (Cadres jusqu'à 444 kg)/BE 180126 (Bouteilles jusqu'à 37 kg)
LU 2010010697 – Numéro national : 0240265 / 0240279 / 0240282 / 0240296 / 0240301 / 0240315 /
0240329 / 0240332 / 0240346

MODE DE DELIVRANCE : Délivrance soumise à prescription médicale

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 17 janvier 1997
Date du dernier renouvellement : 1 décembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

XX/2023

Date d'approbation du texte : 09/2023