

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ENTONOX 135 bar, gaz pour inhalation, en bouteille

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Protoxyde d'azote 50 % (mole/mole) - Oxygène 50 % (mole/mole) (Sous une pression de 135 bar à 15°C.) Une bouteille de 5 litres remplie à 135 bar contient l'équivalent de 1,1 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C. Une bouteille de 15 litres remplie à 135 bar contient l'équivalent de 3,2 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE Gaz pour inhalation.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques - Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux - Analgésie des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant, notamment ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques et ponction veineuse - Sédation en soins dentaires, chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés - En obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie Le débit du mélange est déterminé par la ventilation spontanée du patient. L'administration nécessite une surveillance continue du patient. La présence d'une tierce personne est recommandée. L'administration du mélange doit être immédiatement interrompue en cas de perte du contact verbal. L'efficacité antalgique du mélange se manifeste pleinement après au moins 3 minutes d'inhalation. La durée de l'inhalation du mélange est liée à la durée de l'acte concerné et ne doit généralement pas dépasser 60 minutes en continu. En cas de répétition, elle ne doit pas dépasser 15 jours. A l'arrêt de l'inhalation, le retour à l'état initial est rapide, sans effet rémanent.

Mode d'administration L'administration doit être faite dans des locaux adaptés, par un personnel médical ou paramédical spécifiquement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées (voir la rubrique 4.4 «mises en garde spéciales»). Le mélange est administré au moyen d'un masque facial adapté à la morphologie du patient, à l'aide d'un matériel spécifique homologué pour cet usage. La préférence est donnée à l'auto-administration. Afin d'obtenir la totale coopération du patient, il est nécessaire de lui expliquer le but et l'effet du traitement, ainsi que son mode d'administration.

Utilisation au cours des actes douloureux : avant la réalisation de l'acte, le masque doit être maintenu pendant une période d'au moins 3 minutes. Pendant ce délai, un contact verbal est maintenu avec le patient. L'inhalation se poursuit pendant la durée de l'acte, le patient est invité à respirer normalement. Pendant l'administration, la surveillance est essentiellement clinique : le patient doit être détendu, respirer normalement et répondre aux ordres simples : en cas d'apparition d'une sédation importante avec perte du contact verbal, le masque sera retiré jusqu'à la reprise du contact.

Utilisation en odontologie : un masque nasal ou naso-buccal peut être utilisé, selon le mode de ventilation du patient. Pour les patients dont le handicap ne permet pas de conserver le masque en place, celui-ci est maintenu par une aide opératoire, sans contrainte physique forte. Après une période d'au moins 3 minutes, l'acte peut être réalisé, en continu si un masque nasal est utilisé, ou par périodes de 20 à 30 secondes en cas d'utilisation d'un masque naso-buccal, qui sera alors remonté sur le nez pendant ces périodes. A la fin des soins, le masque est ôté et le patient doit rester au repos sur le fauteuil 5 minutes.

Utilisation en obstétrique : l'inhalation doit débuter dès le début de la contraction, avant l'apparition de la douleur. La parturiente doit respirer normalement pendant la durée de la contraction, et ne pas hyperventiler en raison du risque de désaturation en oxygène entre les contractions. L'inhalation sera interrompue dès la diminution de la douleur. En raison de la possibilité de désaturation en oxygène entre les contractions, il est souhaitable de surveiller la FiO₂ en continu dans cette indication.

4.3. Contre-indications Patients nécessitant une ventilation en oxygène pur.

Hypertension intracrânienne. Toute altération de l'état de conscience, empêchant la coopération du patient. Traumatisme crânien. Pneumothorax. Bulles d'emphysème. Embolie gazeuse. Accident de plongée. Distension gazeuse abdominale. 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 et au minimum pendant une période de 3 mois. Des complications post-opératoires graves peuvent survenir en rapport avec l'augmentation de la pression intraoculaire. Déficit connu et non substitué en vitamine B12. Anomalies neurologiques d'apparition récente et non expliquées.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales Des cas de diminution de la fertilité ont été rapportés chez le personnel médical ou paramédical lors d'expositions répétées et dans des locaux mal ventilés (voir rubrique 5.3) : les locaux où une utilisation fréquente est effectuée doivent donc disposer d'une aération correcte ou d'un système de ventilation permettant de maintenir la concentration de protoxyde d'azote dans l'air ambiant à un niveau minimum. Le mélange doit être stocké et administré à une température supérieure à 0°C; à une température inférieure, il peut apparaître une séparation des deux gaz exposant au risque d'hypoxie. Précautions d'emploi Eviter l'hyperventilation car elle peut entraîner des mouvements anormaux. L'auto administration doit être privilégiée. Chez les patients prenant des médicaments dépresseurs du système nerveux central, principalement les morphiniques et les benzodiazépines, le risque de somnolence, de désaturation, de vomissements et de chute tensionnelle est accru nécessitant une surveillance renforcée. 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'à la disparition des effets indésirables éventuellement survenus, et le retour à l'état de vigilance antérieur à l'administration. Le taux de succès chez les enfants de moins de 3 ans est plus faible car la concentration alvéolaire minimum efficace est supérieure à celle des enfants plus grands. En cas d'administration répétée et prolongée, il est recommandé de supplémenter le patient en vitamine B12. Une administration prolongée et/ou répétée peut entraîner la survenue d'abus ou de dépendance.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Association contre-indiquée Gaz ophtalmiques (SF₆, C₃F₈, C₂F₆) : une interaction entre le protoxyde d'azote et le gaz ophtalmique incomplètement résorbé peut-être à l'origine de complications post-opératoires 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 intraoculaire aux effets délétères. Association à prendre en compte Il existe un risque de potentialisation en cas d'association avec des médicaments à action centrale (opiacés, benzodiazépines et autres psychotropes).

4.6. Grossesse et allaitement Compte tenu des données disponibles l'utilisation du protoxyde d'azote est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

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, en s'assurant de la disparition des effets indésirables éventuellement survenus.

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

- Affections du système nerveux : Paresthésies, Approfondissement de la sédation, Modification des perceptions sensorielles. Des mouvements anormaux ont pu être observés survenus le plus souvent dans un contexte d'hyperventilation.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : Sensations vertigineuses.
- Affections de l'appareil digestif : Nausées, Vomissements.
- Affections psychiatriques : Agitation, Angoisse, Euphorie,

Rêves. En cas d'exposition prolongées ou répétées : - Des troubles neurologiques à type de myélonéuropathies - Des anémies mégalo-blastiques avec leucopénies ont été signalées en raison de l'inhibition de la méthionine synthétase intervenant dans la synthèse de la vitamine B12 - Des cas d'abus et de dépendance. **4.9. Surdosage** Un surdosage peut survenir en cas de stockage inapproprié à une température inférieure à 0°C : les deux gaz peuvent alors se dissocier, exposant le patient au risque de surdosage en protoxyde d'azote, et donc d'hypoxie. Dans ces circonstances, si une cyanose apparaît lors de l'administration, il est impératif d'arrêter immédiatement le traitement, et si très rapidement la cyanose ne régresse pas, de ventiler le patient avec un ballon manuel rempli d'air ambiant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques ANESTHESIQUES GENERAUX Code ATC : N01AX13 Le protoxyde d'azote à une concentration de 50% dans la fraction inspirée possède un effet analgésique, avec diminution du seuil de perception de différents stimuli douloureux. L'intensité de l'effet analgésique varie en fonction de l'état psychique des sujets. A cette concentration, le protoxyde d'azote ne possède pas d'effet anesthésique. Il entraîne un état de sédation consciente : le patient est relaxé, détendu avec une attitude détachée de l'environnement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques L'absorption comme l'élimination du protoxyde d'azote par voie pulmonaire est très rapide, en raison de sa faible solubilité dans le sang et les tissus. Cette propriété explique la rapidité de son effet antalgique et la rapidité du retour à l'état initial à l'arrêt de l'inhalation. Son élimination se fait sous forme inchangée, par voie pulmonaire. La très forte diffusibilité du protoxyde d'azote dans les espaces aériens explique certaines de ses contre-indications (voir rubrique 4.3).

5.3. Données de sécurité préclinique Ces données sont issues de la littérature car le mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène est largement utilisé chez l'homme depuis 1964. La toxicité hématologique n'apparaît pas dans les conditions cliniques normales d'utilisation. En effet, il faut plus de 6 heures d'inhalation continue et plus de 9 heures d'administration discontinue pour provoquer une mégalo-blastose médullaire sans traduction sanguine, ni clinique, et réversible à l'arrêt du traitement. La toxicité neurologique n'a été observée qu'en cas d'inhalation prolongée dans un contexte de toxicomanie. Le protoxyde d'azote est tératogène chez le rat à fortes doses. Aucun effet n'est décrit chez le lapin et la souris. Des études épidémiologiques ont montré une augmentation des avortements spontanés, des malformations fœtales et une diminution de la fertilité chez les personnels exposés à une inhalation chronique de faibles concentrations de protoxyde d'azote, mais aucune de ces études n'apporte de preuve formelle de ces effets en raison des difficultés méthodologiques rencontrées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients Sans objet.

6.2. Incompatibilités Le mélange équimoléculaire protoxyde d'azote-oxygène est un comburant, il permet puis accélère la combustion. Le degré d'incompatibilité des matériaux avec le mélange équimoléculaire protoxyde d'azote-oxygène dépend des conditions de pression de mise en oeuvre du gaz. Néanmoins, les risques d'inflammation les plus importants en présence de ce mélange 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 de ce mélange soit spontanément soit sous l'effet d'une étincelle, d'une flamme ou d'un point d'ignition, soit sous l'effet de la compression adiabatique.

6.3. Durée de conservation 36 mois, à une température comprise entre 0 et 50°C, à l'abri du gel.

6.4. Précautions particulières de conservation

Stockage des bouteilles **Craint le gel.** Le mélange est instable en-dessous de -5°C; l'apport de frigorifiques peut entraîner la liquéfaction d'une partie du protoxyde d'azote donnant lieu à l'inhalation de mélanges inégaux, comportant trop d'oxygène en début d'administration (mélange peu analgésique) et trop de protoxyde d'azote à la fin (mélange

hypoxique). **Ne pas exposer les bouteilles à une température inférieure à 0°C.** **Respecter la position des bouteilles** : EN POSITION HORIZONTALE pour le stockage des bouteilles pleines avant leur utilisation, durant 48 h au moins à des températures comprises entre 10 et 30°C, dans une zone tampon à l'intérieur de la pharmacie et/ou dans le service utilisateur. EN POSITION VERTICALE avec arrimage systématique pour toutes les autres situations (stockage des bouteilles pleines dans le local de stockage des bouteilles de gaz, utilisation des bouteilles pleines, transport des bouteilles pleines dans les établissements de santé et dans les véhicules, stockage des bouteilles vides). Stockage des bouteilles pleines dans le local de stockage des bouteilles de gaz Les bouteilles pleines doivent être stockées EN POSITION VERTICALE dans un local aéré ou ventilé, protégé des intempéries, 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 pleines doivent être protégées des risques de chocs et de chute, des sources de chaleur ou d'ignition, des matières combustibles, des intempéries notamment du froid. A la livraison par le fabricant, la bouteille doit être munie de son système de garantie d'inviolabilité intact. Stockage des bouteilles pleines durant les 48 heures précédant l'utilisation Les bouteilles pleines doivent être stockées EN POSITION HORIZONTALE durant 48 heures au moins avant leur utilisation, à des températures comprises entre 10 et 30°C, dans une zone tampon à l'intérieur de la pharmacie et/ou dans le service utilisateur. La bouteille doit être installée dans un emplacement permettant de la protéger des risques de chocs, des sources de chaleur ou d'ignition, des matières combustibles. Elle doit être maintenue solidement arrimée, robinets fermés. Transport des bouteilles pleines Dans les établissements de santé, les bouteilles pleines 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. Dans les véhicules, les bouteilles pleines doivent être transportées EN POSITION VERTICALE et être arrimées solidement. L'attention des services de secours est attirée sur la nécessité de protéger les bouteilles du froid, dans les véhicules, et lors d'une utilisation à l'extérieur. Une attention toute particulière doit être également portée à la fixation du manodétendeur afin d'éviter les risques de ruptures accidentelles. Stockage des bouteilles vides Les bouteilles vides doivent être maintenues EN POSITION VERTICALE, solidement arrimées. Les robinets doivent être fermés. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Les bouteilles ont une contenance de 5 l et 15 l. Les bouteilles sont en acier ou en aluminium, munies d'un robinet en laiton ou d'un robinet en laiton à pression résiduelle avec raccord de sortie normalisé ou d'un robinet en laiton avec manodétendeur et prise normalisée. Couleur normalisée : corps peint en blanc, ogive peinte en blanc avec des bandes horizontales et verticales bleues. 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Les bouteilles de mélange équimoléculaire protoxyde d'azote-oxygène médicinal sont réservées exclusivement à l'usage médical. **La FiO₂ ne doit jamais être inférieure à 21%.** Pour éviter tout incident, respecter impérativement les consignes suivantes : - le personnel utilisateur doit être formé à la manipulation des gaz, - ne pas utiliser toute bouteille suspectée d'avoir été exposée à une température négative, - pour les bouteilles munies d'un robinet : - s'assurer de la conformité et de la compatibilité du dispositif de détente avec ce mélange de gaz ; vérifier notamment le bon état du joint du manodétendeur-débitmètre, - utiliser un manodétendeur-débitmètre spécifique du mélange équimoléculaire protoxyde d'azote-oxygène médicinal (de type L conformément 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, - pour les bouteilles munies d'un manodétendeur : pour des raisons de sécurité, ces bouteilles ne

MENTIONS LEGALES
ENTONOX® 135 bar, gaz pour inhalation, en bouteille

peuvent être utilisées qu'avec : - un tuyau flexible bleu et blanc serti à un raccord spécifique dont la couronne de l'embout de préhension est bleue et blanche, et reliée à une valve à la demande. - ou un tuyau d'alimentation raccordé à l'olive de sortie du gaz. Le raccord spécifique à 4 broches est celui du mélange protoxyde d'azote-oxygène médicinal conforme à la norme NF S 90-116. Après branchement, suivre les instructions figurant sur l'étiquetage du chapeau de la bouteille. - ne pas utiliser de raccord intermédiaire qui permettrait de raccorder deux dispositifs qui ne s'emboîtent pas, - ne pas manipuler une bouteille dont le robinet n'est pas protégé par un chapeau, à l'exception des bouteilles d'une capacité inférieure à 5l. - manipuler les dispositifs de raccordement avec des mains propres et exemptes de graisse, lors de leur branchement (sans gants et sans pince), - 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, - purger brièvement 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. - toujours ouvrir progressivement et légèrement le robinet afin d'éviter le refroidissement source de dé-mélange, - ne jamais forcer le robinet pour l'ouvrir, ni l'ouvrir en butée, - 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. Ne jamais exposer le patient au flux gazeux. **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, - ne pas enduire de corps gras (vaseline, pommades, ...) le visage des patients, - ne pas utiliser de générateur d'aérosol (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 (sauf pour les manodétendeurs intégrés) la vis de réglage du manodétendeur, - ne jamais vider complètement une bouteille, y laisser une pression minimale de 10 bar, **ne pas tenter de réparer un robinet défectueux ne pas serrer à la pince le manodétendeur-débitmètre sous peine de risque de détérioration du joint** - ne pas transvaser de gaz sous pression d'une bouteille à l'autre, - en cas de fuite, fermer le robinet présentant un défaut d'étanchéité. Ventiler fortement le local et l'évacuer. Ne jamais utiliser une bouteille présentant un défaut d'étanchéité, - en cas de givre au niveau de la bouteille, ne pas utiliser la bouteille et la rendre à la pharmacie. En cas de givre au niveau du manodétendeur, vérifier si le système débite toujours (ballon gonflé), compte tenu du risque de blocage du manodétendeur. - effectuer une ventilation du lieu d'utilisation (local, véhicule,...) en cas d'utilisation prolongée et s'assurer de la possibilité d'évacuer les gaz en cas d'accident ou de fuite intempestive. En cas d'incendie, le risque de toxicité est accru du fait de la formation de vapeurs nitreuses, - conserver les bouteilles vides EN POSITION VERTICALE robinet fermé (pour éviter toute corrosion en présence d'humidité). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** LINDE HEALTHCARE 140 avenue Paul Doumer 92508 RUEIL MALMAISON Cedex. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** - 562 160-0 ou 34009 562 160 0 0 : Bouteille de 5 l en acier ou en aluminium (corps et ogive peints selon des couleurs normalisées), munie d'un robinet en laiton ou d'un robinet en laiton à pression résiduelle avec raccord de sortie normalisé. - 396 421-8 ou 34009 396 421 8 5 : Bouteille

MENTIONS LEGALES
ENTONOX® 135 bar, gaz pour inhalation, en bouteille

de 5 l en acier ou en aluminium (corps et ogive peints selon des couleurs normalisées), munie d'un robinet en laiton avec manodétendeur et prise normalisée. - 562 161-7 ou 34009 562 161 7 8 : Bouteille de 15 l en acier ou en aluminium (corps et ogive peints selon des couleurs normalisées), munie d'un robinet en laiton ou d'un robinet en laiton à pression résiduelle avec raccord de sortie normalisé. - 565 099-0 ou 34009 565 099 0 4 : Bouteille de 15 l en acier ou en aluminium (corps et ogive peints selon des couleurs normalisées), munie d'un robinet en laiton avec manodétendeur et prise normalisée. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** 15 novembre 2001 / 15 novembre 2006. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 30 novembre 2009. **11. DOSIMETRIE** Sans objet. **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES** Sans objet. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Liste I. Médicament réservé à l'usage professionnel. Statut agrément aux collectivités.