



# ENTONOX<sup>®</sup>.

Le choix évident pour soulager la douleur rapidement et de manière contrôlée lors de l'accouchement.





# ENTONOX<sup>®</sup>: un soulagement de la douleur rapide et efficace pour un accouchement globalement plus détendu.

ENTONOX<sup>®</sup> est un mélange de gaz prêt à l'emploi composé de 50 % de protoxyde d'azote et de 50 % d'oxygène. Cet équilibre entre protoxyde d'azote et oxygène garantit une bonne oxygénation et minimise le risque de sursédation<sup>1</sup>. ENTONOX<sup>®</sup> est administré simplement par les mères elles-mêmes sous la surveillance d'une sage-femme<sup>2</sup>.

Lors d'une opération douloureuse, comme un accouchement, au cours de laquelle le soulagement de la douleur et des souffrances à l'aide d'une sédation minimale joue un rôle particulier, ENTONOX<sup>®</sup> constitue une méthode courante<sup>3</sup>. Il agit vite, peut être réglé par les patientes et est rapidement évacué du corps à l'arrêt de l'inhalation.

L'action calmante et sédative du mélange préparé de protoxyde d'azote et d'oxygène est bien documentée, et pas seulement en obstétrique.

Il est prouvé que ses propriétés calmantes et anxiolytiques aident à dominer la peur que les patients ressentent avant une série d'interventions douloureuses – du traitement de blessures graves ou de manipulations de fractures à l'accouchement<sup>4-6</sup>.

Le protoxyde d'azote présente une action calmante classique proportionnelle à la dose administrée qui réduit l'ampleur de la douleur ressentie. ENTONOX<sup>®</sup> agit rapidement et efficacement (la douleur est soulagée en une minute) et tous ses effets retombent vite<sup>7,8</sup>.

- Analgésique par inhalation non invasif
- Temps de latence court / Diminution rapide des effets
- Plus qu'un simple analgésique: un sédatif et un anxiolytique
- ENTONOX<sup>®</sup> peut être associé à tous les autres médicaments analgésiques

# Donne aux patientes le contrôle de leur corps et contribue ainsi à faire passer le bébé en douceur.

De nos jours, diverses techniques assurent un soulagement de la douleur lors de l'accouchement. Une anesthésie locale par analgésie épidurale est devenue la méthode de soulagement de la douleur la plus efficace, mais elle entraîne également des restrictions dont un blocage moteur plus ou moins marqué. Les opioïdes systémiques tels que la morphine et la péthidine ont une action limitée sur les douleurs dues aux contractions et ont des répercussions nuisibles sur l'enfant<sup>9</sup>.

ENTONOX<sup>®</sup> constitue une autre méthode employée fréquemment pour soulager la douleur. Le soulagement de la douleur par ENTONOX<sup>®</sup> a été mesuré et comparé à d'autres opiacés: 30 % à 50 % de protoxyde d'azote et d'oxygène est comparable à 15 mg de morphine ou 100 mg de péthidine<sup>10,11</sup>.

La douleur que les femmes endurent pendant le travail apparaît subitement. Cela peut entraîner un sentiment de frustration et épuiser de plus bel l'énergie dont la femme a encore besoin au cours de l'accouchement. Bien que le protoxyde d'azote n'élimine pas entièrement les douleurs dues aux contractions, il permet de les gérer en réduisant l'angoisse.

Une analgésie par l'auto-administration du mélange de protoxyde d'azote-oxygène est une source inestimable pour le soulagement rapide de la douleur qui permet aux

mères de régler individuellement leur dosage à chaque seuil de douleur et au niveau de confort qui leur est propre. En observant elles-mêmes leurs contractions, les mères peuvent déterminer leur dosage au bon moment de manière à obtenir le meilleur effet possible.

L'arrêt rapide de l'effet lié à l'ENTONOX<sup>®</sup> garantit que les femmes gardent le contrôle de l'accouchement et aussi qu'elles continuent de ressentir l'activité dans leur corps au plus fort des contractions. Comparé à d'autres méthodes de soulagement de la douleur, ENTONOX<sup>®</sup> ne prolonge pas la durée des contractions et son effet diminue rapidement après son administration<sup>2</sup>. ENTONOX<sup>®</sup> peut être employé lorsqu'il faut procéder à une suture suivant un accouchement<sup>3</sup>.

Hormis des effets secondaires minimes comme de la somnolence et parfois des nausées, les études portant sur l'utilisation de mélanges de protoxyde d'azote et d'oxygène ne mentionnent aucun effet indésirable grave chez les mères ni chez les nouveau-nés.

- Soulagement de la douleur auto-régulé volontairement
- La mère garde le contrôle de son corps et de l'accouchement
- Très bien toléré: aucune répercussion sur le bébé ni sur la mère





## Soulagement de la douleur éprouvée lors de l'accouchement.

ENTONOX® présente de nombreuses propriétés attribuées à un produit analgésique idéal. ENTONOX® n'est pas invasif, son effet intervient et s'arrête rapidement et est prévisible, seuls des effets secondaires légers ont été observés et il est conçu pour une utilisation et une manipulation simples<sup>8</sup>.

Un mélange protoxyde d'azote-oxygène est employé depuis longtemps déjà comme analgésique auto-administré lors de l'accouchement. Les avantages du protoxyde d'azote sont connus depuis longtemps en matière de soulagement de la douleur et de sédation.

Actuellement, ENTONOX® est de loin le produit à inhaler le plus souvent utilisé en obstétrique dans de nombreux pays. Une analgésie par un mélange protoxyde d'azote-oxygène auto-administré est facilement applicable, présente un très bon profil de sécurité et requiert de plus faibles ressources qu'une analgésie épidurale par exemple.

Cette méthode de soulagement de la douleur bénéficie d'une large acceptation en raison de sa simplicité et

de sa disponibilité car elle offre la possibilité de laisser le patient contrôler le dosage et ne présente aucun effet secondaire grave<sup>9</sup>.

Une analgésie par protoxyde d'azote et oxygène nécessite un minimum de surveillance et est acceptée par la plupart des mères. Mis à part un soulagement de la douleur efficace, il est apaisant de savoir que cela présente moins d'effets secondaires pour la mère comme pour le nouveau-né. Le protoxyde d'azote n'a aucune influence sur la durée du travail ni aucun effet relaxant sur l'utérus<sup>8</sup>.

- Le protoxyde d'azote n'a aucun effet négatif reconnu sur le bébé
- Il n'existe aucun effet négatif reconnu sur la respiration, sur le système vasculaire, sur la capacité à presser ni sur aucune autre fonction du corps
- Le protoxyde d'azote agit vite et le gaz est rapidement éliminé du corps, stoppant ainsi ses effets
- Tout engourdissement et/ou toute nausée éventuels s'atténuent rapidement à l'arrêt de l'inhalation



## Mode d'action.

### En quoi ENTONOX® se différencie-t-il des autres méthodes de soulagement de la douleur?

ENTONOX® agit au niveau du cerveau et de la moelle épinière, réduisant ainsi la sensation de douleur. Il agit rapidement et efficacement: la douleur est soulagée en moins d'une minute. ENTONOX® est une alternative usuelle à l'analgésie épidurale et aux opioïdes systémiques. À l'arrêt de l'administration, tous les effets s'atténuent rapidement<sup>8</sup>.

### Quels sont les effets d'ENTONOX® sur le bébé?

On sait qu'ENTONOX® passe à travers le placenta, mais cela n'a aucune conséquence négative reconnue sur l'enfant. En effet, la part d'oxygène d'ENTONOX® peut contribuer à augmenter le niveau d'oxygène dans le flux sanguin qui atteint finalement le bébé en passant par le placenta. C'est bon pour l'enfant, notamment lors d'une contraction<sup>1,2</sup>.

### Existe-t-il des effets secondaires?

Certaines mères subissent des effets secondaires. Cependant, il est souvent difficile de juger si ces effets secondaires sont provoqués par l'accouchement même ou par la prise d'ENTONOX®. De nombreuses mères rapportent avoir eu des vertiges lors de l'administration. Des nausées peuvent également apparaître, de même que de la fatigue.



## Engagement pour l'environnement de travail.

D'après le groupe de travail de l'American Society of Anesthesiologists sur les traces de gaz d'anesthésie, il n'existe pas d'indice suffisant permettant de recommander au personnel exposé à des traces de gaz d'anesthésie de se soumettre à des examens de routine. Il convient toutefois d'observer les procédures de travail garantissant le respect des valeurs limites existantes fixées pour le lieu travail<sup>31</sup>.

Afin de minimiser les éventuels effets négatifs sur la santé dans un environnement de travail soumis à des traces de gaz d'anesthésie, la plupart des autorités ont établi des recommandations claires concernant la qualité de l'air ambiant.

La quantité maximale de protoxyde d'azote autorisée varie d'un pays à l'autre, mais elle est généralement comprise entre 25 ppm et 100 ppm pour une période de travail de 8 heures. Ces valeurs doivent être respectées dans les lieux où l'on utilise du protoxyde d'azote. En Suisse, le protoxyde d'azote fait l'objet de nombreuses études toxicologiques en raison de son utilisation de longue date. À partir de ces études, la VLE (valeur limite d'exposition) a été fixée à 100 ppm (182 mg/m<sup>3</sup>) et ne doit pas dépasser la valeur de 200 ppm plus de 4 fois 15 minutes au cours d'une journée de travail.

- Le protoxyde d'azote ne se dissipant pas, l'air contenant le gaz expiré doit être purifié afin d'éviter toute concentration dans l'environnement de travail.
- Le protoxyde d'azote ne doit être administré que dans des locaux équipés d'une ventilation adéquate ou d'un dispositif de purification.
- Le protoxyde d'azote doit être administré au débit efficace le plus faible afin d'éviter la présence de gaz dans l'air sortant et ses conséquences écologiques.
- Les directives nationales relatives à la qualité de l'air doivent être respectées.



## Références bibliographiques complémentaires.

1. TUNSTALL ME. Obstetric analgesia. The use of a fixed nitrous oxide and oxygen mixture from one cylinder. *Lancet*. 28 oct. 1961; 2:964.
2. Rooks JP. Nitrous oxide for pain in labor – why not in the United States? *Birth*. mars 2007; 34(1):3–5.
3. Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* mai 2002; 186(5 Suppl Nature):S110–26. Revue.
4. O’Sullivan I. Bengler J. Nitrous oxide in emergency medicine. *Emerg. Med. J.* mai 2003; 20(3):214–7. Revue.
5. Faddy SC., Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50 % nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting? *Emerg. Med. J.* déc. 2005; 22(12):901–8. Revue.
6. Gall O., Annequin D., Benoit G., Glabeke E., Vrancea F., Murat I. Adverse events of premixed nitrous oxide and oxygen for procedural sedation in children. *Lancet*. 3 nov. 2001; 358(9292):1514–5.
7. Westling F., Milsom I., Zetterstrom H., Ekstrom-Jodal B. Effects of nitrous oxide/oxygen inhalation on the maternal circulation during vaginal delivery. *Acta Anaesthesiol Scand.* féb. 1992; 36(2):175–81.
8. Bishop JT. Administration of nitrous oxide in labor: expanding the options for women. *J. Midwifery Women’s Health*. mai-juin 2007; 52(3):308–9.
9. Bhattacharya S., Wang T., Knox F. Analgesia for labour pain – analysis of the trends and associations in the Grampian region of Scotland between 1986 and 2001. *BMC Pregnancy Childbirth*. 19 avr. 2006; 6:14.
10. Gillman MA., Lichtigfeld FJ. A comparison of the effects of morphine sulphate and nitrous oxide analgesia on chronic pain states in man. *J. Neurol. Sci.* janv. 1981; 49(1):41–5.
11. Dundee JW., Moore J. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. IV. The effect of subanaesthetic concentrations of inhalation agents. *Br. J. Anaesth.* oct. 1960; 32:453–9.
12. McGregor DG. Task force on trace anesthetic gases, committee on occupational health of operating room personnel, *ASA Newsletter*, 11 février 2007. [www.asahq.org/newsletters/1997/05\\_97/trace\\_gases](http://www.asahq.org/newsletters/1997/05_97/trace_gases)

## Information professionnelle des médicaments à usage humain

### DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

## ENTONOX<sup>®</sup>, gaz médicinal, comprimé

### COMPOSITION

Principes actifs: protoxyde d'azote, oxygène  
Excipients: néant

### FORME GALÉNIQUE ET QUANTITÉ DE PRINCIPE ACTIF PAR UNITÉ

Gaz médicinal, comprimé  
Protoxyde d'azote, oxygène 50 % mole/mole (sous une pression de 170 bars à 15 °C)

### INDICATIONS/POSSIBILITÉS D'EMPLOI

Analgésie et anxiolyse lors de la réalisation d'actes médicaux moyennement douloureux ainsi que d'opérations douloureuses effectuées sous anesthésie locale telles que:

- Soins d'urgence: traumatologie, brûlures, désincarcération et/ou transport douloureux de patients.
- Actes douloureux de courte durée chez les adultes et les enfants, plus particulièrement: ponctions lombaires, pleurales, articulaires, médullaires et veineuses, biopsies, bronchoscopies, endoscopies gastro-intestinales, petites interventions chirurgicales superficielles, pansement de blessures et de brûlures, réduction des fractures simples et luxations périphériques ainsi que sondages urinaires en pédiatrie.
- Traitement dentaire des enfants et adultes anxieux
- Obstétrique: pendant l'attente de l'effet d'une anesthésie péridurale ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

### POSOLOGIE/MODE D'EMPLOI

Toutes les personnes qui administrent de l'ENTONOX<sup>®</sup> et qui surveillent son administration doivent avoir été formées en conséquence et entraînées à l'utilisation de ce gaz à usage médical. Lors de l'administration de l'ENTONOX<sup>®</sup>, le matériel adéquat doit être disponible afin de permettre de libérer les voies aériennes et de procéder à une réanimation immédiate.

#### Posologie:

Le débit du mélange gazeux est déterminé par la ventilation spontanée du patient. Pendant l'administration du mélange, le patient doit être surveillé en permanence par une personne qui se consacre exclusivement à cette mission. Si le patient ne réagit pas au contact verbal, l'administration doit être interrompue immédiatement. L'efficacité analgésique du mélange se manifeste pleinement au bout d'environ trois minutes d'inhalation. Le mélange doit continuer d'être administré aussi longtemps que nécessaire pendant toute la durée de l'acte médical. Son effet cesse de se faire sentir dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'administration.

ENTONOX<sup>®</sup> ne doit toutefois pas être utilisé pendant une durée prolongée. Il convient de ne pas administrer pendant plus de 60 minutes par jour et de peser avec soin le pour et le contre d'une administration itérative pendant une quinzaine de jours afin de minimiser les risques d'éventuels effets indésirables (voir «Précautions d'emploi particulières»).

#### Mode d'emploi:

##### Utilisation courante

Le mélange gazeux doit être administré par des personnes ayant une formation médicale.

Il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun.

ENTONOX<sup>®</sup> est administré à l'aide d'un masque adapté à la morphologie du patient qui est équipé, soit d'une valve auto-déclenchante, soit d'une valve anti-retour.

La préférence est donnée à l'auto-administration. Afin d'assurer la pleine coopération du patient, il est nécessaire de lui expliquer auparavant le but et l'effet de l'inhalation ainsi que le mode d'administration du gaz. Avant la réalisation de l'acte médical, le masque est appliqué pendant une période d'induction de 3 minutes au cours de laquelle le contact verbal est maintenu avec le patient. La personne qui surveille l'administration donne le feu vert pour le commencement de l'intervention. L'inhalation se poursuit pendant toute la durée de l'acte. Le patient est invité à respirer normalement.

Pendant l'administration, la surveillance se concentre surtout sur le patient. Ce dernier doit être détendu, respirer normalement et être à même de répondre à des ordres simples. En cas d'apparition d'une sédation importante avec perte du contact verbal, le masque doit être retiré jusqu'à ce que le contact ait repris.

#### Odontologie

Selon le mode de ventilation du patient, il est possible d'utiliser un masque nasal ou nasobuccal.

Si le patient souffre d'un handicap qui ne lui permet pas de conserver le masque en place correctement, un assistant opératoire doit maintenir le masque. L'intervention peut commencer à l'issue d'une période d'induction de 3 minutes. Si un masque nasal est utilisé, l'induction peut avoir lieu en continu. L'inhalation se poursuit pendant toute la durée de l'acte. A la fin des soins, le masque doit être retiré et le patient doit se reposer pendant 5 minutes dans le fauteuil.

#### Obstétrique

L'inhalation doit commencer au début d'une contraction, avant l'apparition de la douleur. La parturiente doit respirer normalement pendant toute la durée de la contraction et interrompre l'inhalation dès que la douleur diminue. Veiller à ne pas hyperventiler en raison du risque de désaturation en oxygène entre les contractions. Une surveillance continue de la saturation en oxygène est indispensable.

### CONTRE-INDICATIONS

ENTONOX<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé dans les cas suivants:

- Patients ayant un traumatisme facial dans la région d'application du masque
- Patients ayant les maladies/symptômes suivants: pneumothorax, embolie gazeuse, après une plongée et lorsqu'il existe un risque de maladie de décompression en liaison avec une pneumo-encéphalographie, après une dérivation cardio-pulmonaire, avec un cœur-poumon artificiel ou en cas de traumatisme crânien sévère, étant donné que les bulles d'air (embolies)/espaces remplis d'air peuvent se dilater du fait de la présence du protoxyde d'azote
- Patients ayant subi une injection de gaz intraoculaire (p.ex. SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) au cours des 2 derniers mois, compte tenu du risque d'augmentation de volume des bulles de gaz susceptible d'entraîner une cécité
- Patients présentant des symptômes d'occlusion intestinale (iléus) en raison du risque d'exacerbation de la distension de l'intestin
- Patients souffrant de défaillance cardiaque ou de troubles fonctionnels cardiaques sérieux (p.ex. après une opération du cœur) étant donné qu'il existe un risque d'aggravation de la décompensation en raison de léger effet inotrope négatif



- Patients présentant des symptômes durables de confusion, des altérations de la fonction cognitive ou d'autres symptômes susceptibles d'être imputés à une hypertension intracrânienne, sachant que le protoxyde d'azote peut encore accentuer l'augmentation de pression intracrânienne
- Patients dont l'état de conscience est altéré et/ou la capacité de coopération réduite, ceci pouvant entraîner une perte des réflexes de protection

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions

Il y a lieu de veiller à ce que la concentration du protoxyde d'azote dans les locaux soit aussi faible que possible et à ce qu'elle se situe constamment dans les limites définies par la réglementation locale en vigueur. A l'heure actuelle, aucune relation de cause à effet n'a pu être clairement établie entre le protoxyde d'azote et certains cas de diminution de la fertilité du personnel médical et paramédical, rapportés à la suite d'expositions répétées à ce gaz dans des locaux incorrectement ventilés. Les locaux dans lesquels ENTONOX<sup>®</sup> est fréquemment utilisé doivent posséder un système de renouvellement d'air, de ventilation correct ou un système d'aspiration assurant que la concentration de protoxyde d'azote dans l'air ambiant est maintenue en deçà du niveau d'exposition défini dans les directives nationales applicables (valeur moyenne d'exposition, VME/«Time Weighted Average», TWA).

ENTONOX<sup>®</sup> doit être administré dans des locaux adaptés qui possèdent un système d'alimentation en oxygène et un système d'aspiration et dans lesquels se trouve des appareils de ventilation artificielle. Du personnel ayant reçu une formation à l'assistance médicale d'urgence doit être présent dans ces locaux.

Le mélange gazeux doit être conservé et administré à une température supérieure à 0 °C. Si la température est plus faible, les deux composants du mélange peuvent se dissocier, d'où un risque d'hypoxie.

Le mélange peut être administré aux enfants à partir de l'âge de trois ans (leur coopération active étant possible à cet âge-là). Chez les enfants plus jeunes, l'administration doit être effectuée par un médecin familier de cette méthode. Le taux de succès chez les enfants de moins de trois ans est plus faible car leur concentration alvéolaire efficace minimale est supérieure à celle des enfants plus grands.

Un potentiel d'abus existe.

L'administration ou l'exposition répétée au protoxyde d'azote peut induire une dépendance.

La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents connus de toxicomanie ou chez les professionnels de la santé exposés au protoxyde d'azote lors de leur travail.

#### Précautions d'emploi particulières

Le protoxyde d'azote peut compromettre l'action de la vitamine B<sub>12</sub>. ENTONOX<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence dans le cas des patients à risques présentant un déficit de prise ou d'absorption en vitamine B<sub>12</sub>. Il y a lieu en ce cas d'envisager des traitements de remplacement ou de substitution.

Le protoxyde d'azote contenu dans ENTONOX<sup>®</sup> peut provoquer une hyperpression de l'oreille moyenne accompagnée d'une otalgie induite par l'augmentation de la pression au niveau de la caisse du tympan.

ENTONOX<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant reçu une injection de gaz intraoculaire. Comme il existe un risque de troubles de la vision, il convient de s'assurer qu'une durée suffisante s'est écoulée depuis cette intervention.

Chez les patients prenant des médicaments dépresseurs du système nerveux central (morphiniques et benzodiazépines principalement), il existe un risque accru de somnolence, de désaturation, de vomissements et de chute tensionnelle. Une évaluation et une surveillance par un anesthésiste ou un médecin familier de la méthode s'imposent en pareil cas.

Une fois que l'administration d'ENTONOX<sup>®</sup> a pris fin, les patients doivent se reposer et rester sous surveillance jusqu'à ce que tous les effets secondaires éventuellement observés aient disparu et que les patients se retrouvent dans l'état de vigilance qu'ils avaient initialement.

### INTERACTIONS

#### Interactions avec d'autres produits médicaux

Si le protoxyde d'azote (ENTONOX<sup>®</sup>) est administré en association avec des médicaments qui agissent sur le système nerveux central (tels qu'opiacés, benzodiazépines et autres médicaments psychotropes), il peut y avoir une potentialisation des effets. Le protoxyde d'azote potentialise les effets indésirables du méthotrexate.

#### Autres interactions

L'utilisation de protoxyde d'azote entraîne une inactivation de la vitamine B<sub>12</sub> (qui est un cofacteur de la synthèse de la méthionine), ce qui perturbe le métabolisme des folates. Une administration prolongée de protoxyde d'azote perturbe par conséquent la synthèse d'ADN. Ces troubles peuvent entraîner des modifications mégaloblastiques de la moelle osseuse et, éventuellement, une myélonuropathie et une dégénérescence subaiguë combinée de la moelle épinière. En conséquence, ENTONOX<sup>®</sup> ne doit être administré que pendant une durée limitée.

### GROSSESSE, ALLAITEMENT

#### Grossesse

ENTONOX<sup>®</sup> peut perturber le métabolisme de l'acide folique. Les expériences réalisées sur les animaux ont mis en évidence des effets tératogènes.

Des études épidémiologiques ont révélé un taux accru d'avortements spontanés, de malformations fœtales et de diminution de la fertilité chez le personnel médical ayant respiré pendant des périodes de longue durée du protoxyde d'azote présent dans l'air à l'état de traces. En raison de difficultés rencontrées sur le plan méthodologique, aucune de ces études n'a toutefois apporté de preuve formelle des effets mentionnés. Les données épidémiologiques ne sont pas suffisantes pour permettre d'évaluer les effets nocifs éventuels sur le développement de l'embryon et du fœtus. En conséquence, il est déconseillé d'utiliser ENTONOX<sup>®</sup> pendant la grossesse, sauf si cela est absolument nécessaire.

#### Allaitement

ENTONOX<sup>®</sup> peut être utilisé pendant la période d'allaitement.

#### EFFET SUR L'APTITUDE À LA CONDUITE ET L'UTILISATION DE MACHINES

A la suite de l'administration du mélange gazeux, le patient devra s'abstenir pendant quelques heures de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Les patients qui sont traités de manière ambulatoire et sont appelés à conduire, à utiliser des machines ou à pratiquer d'autres activités psychomotrices doivent rester sous surveillance jusqu'à ce que tous les effets secondaires éventuellement survenus aient disparu et que les patients aient retrouvé leur état de vigilance antérieur.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les cas d'administration prolongée ou répétée d'ENTONOX<sup>®</sup>, des troubles neurologiques tels que myélopathie ou polyneuropathie ainsi que des anémies mégalo-blastiques avec leucopénies ont été signalés. Chez les patients qui présentent des symptômes de déficit en vitamine B12, il convient d'envisager des traitements de remplacement ou de substitution.

Pendant le traitement, il peut survenir les effets indésirables suivants. Ces effets disparaissent toutefois quelques minutes après la fin de l'administration du mélange de gaz, ils ont été classés en partant des définitions suivantes:

Fréquents (< 1/10, ≥ 1/100), occasionnels (< 1/100, ≥ 1/1000).

### Troubles du système nerveux

*Fréquents:* sensations de vertige, de malaise, modifications des perceptions sensorielles.

*Occasionnels:* fort effet sédatif.

Convulsions généralisées (fréquence inconnue).

### Troubles gastro-intestinaux

*Fréquents:* nausées et vomissements.

### Troubles psychiatriques

Dépendance.

## SURDOSAGE

Etant donné le mode d'administration du gaz et sachant que la quantité est déterminée par la ventilation spontanée d'un patient à l'état conscient, un surdosage d'ENTONOX<sup>®</sup> est extrêmement improbable.

Si la sédation est marquée et que le patient ne réagit plus quand on lui parle, l'administration doit être interrompue jusqu'à ce que le contact verbal redevenue possible. Un surdosage peut également survenir si le mélange de gaz a été stocké de manière inappropriée à une température inférieure à 0 °C. Les deux composants peuvent alors se dissocier avec un risque de surdosage du protoxyde d'azote et, par conséquent, d'anoxie. Si une cyanose survient pendant l'administration, il est absolument impératif d'interrompre immédiatement le traitement. Si la cyanose ne disparaît pas très rapidement, il y a lieu de ventiler le patient avec un ballon manuel rempli d'air ambiant.

## PROPRIÉTÉS/EFFETS

Code ATC: N01AX13

### Pharmacodynamique

Le protoxyde d'azote à la concentration de 50 % possède un effet analgésique. Il augmente le seuil de perception de différents stimuli douloureux. L'intensité de l'effet analgésique dépend de l'état psychique du patient. A cette concentration-là, le protoxyde d'azote n'a aucun effet anesthésique. Il conduit à un état de sédation consciente: le patient est détendu et se sent détaché de son environnement.

La proportion d'oxygène (50 % en volume) contenue dans le mélange assure que la saturation en oxygène de l'hémoglobine est correcte et optimale.

## PHARMACOCINÉTIQUE

En raison de la faible solubilité du protoxyde d'azote dans le sang et les tissus du corps, l'absorption tout comme l'élimination de ce gaz se font très rapidement par voie pulmonaire. Cette propriété explique la rapidité avec laquelle se manifeste l'effet analgésique ainsi que celle à laquelle il disparaît à la fin de l'inhalation, de même que la restauration rapide de l'état mental initial du patient. Le protoxyde d'azote est éliminé par voie pulmonaire sans avoir subi de biotransformation.

Le taux de diffusion très élevé du protoxyde d'azote dans les cavités de l'organisme contenant de l'air, avec ses conséquences sur le plan physique, expliquent quelques-unes de ses contre-indications ainsi que certaines mises en garde spécifiques.

## DONNÉES PRÉCLINIQUES

Une toxicité neurologique a été observée uniquement en cas d'inhalation prolongée dans le cadre d'un comportement de dépendance (toxicomanie) et dans un cas d'utilisation chronique.

Dans les conditions normales d'utilisation clinique, il n'apparaît aucune toxicité hématologique. Il a été signalé qu'une administration de durée prolongée pendant de nombreuses heures pouvait éventuellement être à l'origine de modifications mégalo-blastiques de la moelle osseuse réversibles à la fin du traitement. Un effet tératogène du protoxyde d'azote a été mis en évidence chez les rats. Aucun effet tératogène n'a toutefois été observé chez les humains jusqu'à ce jour.

## REMARQUES PARTICULIÈRES

### Incompatibilités

ENTONOX<sup>®</sup> est un comburant qui permet et accélère la combustion. Le degré d'incompatibilité des autres matériaux avec le mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène dépend de la pression à laquelle le gaz est mis en œuvre. Dans tous les cas, les risques d'inflammation concernent plus particulièrement les substances suivantes: corps combustibles notamment corps gras (huiles et lubrifiants) et substances organiques (tissus, bois, papiers, matières plastiques) qui, au contact du mélange gazeux, sont susceptibles de s'enflammer soit spontanément, soit en présence d'une flamme, au moment où est atteint le point d'ignition soit sous l'effet de la compression adiabatique.

### Remarques particulières concernant le stockage

#### Stockage des bouteilles contenant d'ENTONOX<sup>®</sup>

Le produit est sensible aux basses températures. Le mélange gazeux est instable lorsque la température est inférieure à moins 5 °C. Il peut donner par condensation une phase liquide riche en protoxyde d'azote, ce qui a pour effet de modifier les proportions du mélange inspiré comportant alors trop d'oxygène au début de l'inhalation (mélange insuffisamment analgésique) et trop de protoxyde d'azote (mélange hypoxique) à la fin. Il ne faut pas soumettre les bouteilles de gaz à une température inférieure à 0 °C.

S'il est permis de supposer que des bouteilles de gaz ont été exposées à des températures plus basses, il faut stocker, avant utilisation, ces bouteilles en POSITION HORIZONTALE pendant au moins 48 heures à une température comprise entre 10 °C et 30 °C dans une zone tampon à l'intérieur de la pharmacie et/ou du service utilisateur.

Dans toutes les autres situations (stockage de bouteilles pleines dans la zone de stockage des gaz médicaux, bouteilles pleines en cours d'utilisation, transport de bouteilles pleines dans le périmètre de l'établissement de santé ou dans des véhicules), la position de stockage est sans importance pour la qualité.

#### Stockage des bouteilles pleines dans la zone de stockage des bouteilles de gaz

Les bouteilles pleines doivent être stockées dans un local propre, bien aéré, qui soit à l'abri de la pluie et ne contienne pas de substances inflammables. Ce local doit être réservé exclusivement au stockage de gaz à usage médical et pouvoir être fermé à clé.

Les bouteilles pleines doivent être protégées des risques de chocs et de chute et conservées à l'écart des sources de chaleur et d'ignition. Elles doivent également être tenues à l'abri des intempéries et du froid. A la livraison par le fabricant, les bouteilles doivent être munies du système de garantie d'inviolabilité requis. Les bouteilles vides et pleines doivent être stockées séparément.

#### Transport des bouteilles pleines

Dans le périmètre de l'établissement de santé, les bouteilles pleines doivent être transportées en position verticale et arrimées de manière à ce qu'elles ne risquent pas de se renverser.

Il y a lieu d'indiquer aux équipes d'urgentistes que les bouteilles de gaz doivent être protégées contre le froid dans les véhicules et en cas d'utilisation en plein air.

#### Stockage des bouteilles vides

Les bouteilles vides doivent être stockées en position verticale, solidement arrimées. Les robinets doivent être fermés.

#### Type et contenance des bouteilles de gaz

Les bouteilles de gaz ont une contenance de 2, 5, 10 ou 20 litres (volume d'eau). Elles sont constituées d'aluminium et munies d'un robinet à pression résiduelle ou d'un robinet intégré. Les bouteilles de gaz sont marquées conformément au code couleur conventionnel: corps de bouteille peint en blanc, ogive à rayures horizontales blanches et bleues.

#### Stabilité

Le médicament ne doit être utilisé que jusqu'à la date figurant sur la bouteille avec la mention „EXP“.

#### Remarques concernant la manipulation

Les bouteilles de gaz contenant un mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène médical sont destinés exclusivement à un usage médical. La valeur de la FiO<sub>2</sub> ne doit jamais être inférieure à 21 %.

Pour prévenir les risques d'accident, il y a lieu d'observer les prescriptions suivantes:

Le personnel utilisant le gaz doit avoir été formé à sa manipulation. Ne pas utiliser de bouteilles de gaz susceptibles d'avoir été exposées à une température inférieure à 0 °C.

S'assurer que le manodétendeur est conforme et qu'il est compatible avec ce mélange de gaz spécifique. Vérifier que le joint du manodétendeur/débitmètre est en parfait état.

Utiliser un manodétendeur/débitmètre spécialement conçu pour le mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène ENTONOX<sup>®</sup> à usage médical. Cet appareil doit pouvoir supporter une pression correspondant à au moins 1,5 fois la pression de service maximale de la bouteille.

Ne pas utiliser de raccords intermédiaires pour connecter des appareils dont les raccords ne s'emboîtent pas.

Veiller à toujours avoir les mains propres et exemptes de graisse lors de la manipulation de dispositifs de raccordement; ne pas porter de gants pour ce faire. Ne pas utiliser de pinces.

Ne pas serrer le manodétendeur/débitmètre trop fort avec la pince sous peine de détérioration du joint.

Arrimer la bouteille de gaz à l'aide de moyens appropriés (chaîne) afin de la maintenir en POSITION VERTICALE et de la protéger contre les chutes.

Ne pas chercher à faire entrer de force dans un support les bouteilles de gaz qui ne s'insèrent pas facilement.

Ne pas soulever les bouteilles de gaz par le robinet.

Purger brièvement le raccord de sortie de la bouteille avant de raccorder le manodétendeur afin d'éliminer la poussière éventuelle. Veiller à la propreté des interfaces entre la bouteille et le manodétendeur.

Avant d'ouvrir le robinet de la bouteille, s'assurer que le manodétendeur est fixé correctement.

Toujours ouvrir le robinet peu à peu et lentement. Ceci permet d'éviter que le mélange de gaz se dissocie par suite du refroidissement.

Ne jamais ouvrir un robinet de force ni en allant jusqu'à la butée.

Ne pas essayer de réparer soi-même un robinet défectueux.

Ne jamais mettre plusieurs manodétendeurs sous pression.

Ne pas transvaser un gaz sous pression d'une bouteille dans une autre.

Ne jamais se placer face à la sortie du robinet, mais toujours du côté opposé ou à côté. Ne jamais exposer le patient au flux de gaz sortant de la bouteille.

Ne pas fumer.

Ne pas approcher de flamme.

Ne pas utiliser de graisse.

Et:

a. Ne jamais introduire d'ENTONOX<sup>®</sup> dans des appareils susceptibles de contenir des substances combustibles, et notamment des corps gras.

b. Ne jamais utiliser de produits combustibles, en particulier de produits contenant des corps gras, pour nettoyer les appareils qui contiennent ce gaz, de même que les robinets, vannes, joints, etc.

Ne pas appliquer de substances à base de corps gras (crèmes, vaseline) sur le visage du patient.

Ne pas utiliser de générateur d'aérosol ni de solvant (alcool, essence) sur les appareils ni dans leur voisinage.

Réfermer le robinet de la bouteille de gaz après usage et faire baisser la pression au niveau du manodétendeur en laissant le débitmètre ouvert. Fermer ensuite le débitmètre, puis desserrer la vis de réglage du manodétendeur (sauf s'il s'agit d'un manodétendeur intégré).

Ne jamais vider totalement les bouteilles de gaz, mais laisser au minimum une pression résiduelle de 10 bars.

En cas de fuite, fermer le robinet présentant un problème d'étanchéité. Aérer à fond les locaux concernés et les évacuer. Ne jamais utiliser de bouteilles de gaz présentant des défauts d'étanchéité.

En cas de formation de givre sur une bouteille de gaz, ne pas l'utiliser mais la retourner au fournisseur. S'il se forme du givre sur le manodétendeur, vérifier si le système délivre encore du gaz (ballon gonflé). Il existe un risque que le manodétendeur soit bouché.

En cas d'utilisation prolongée, veiller à ce qu'il y ait une ventilation suffisante du milieu environnant (locaux, véhicule, etc.) et s'assurer que les gaz pourraient se dissiper dans l'éventualité d'un accident ou d'une fuite intempestive. La valeur limite moyenne d'exposition sur le poste de travail pour le protoxyde d'azote est de 25 ppm. Le risque de toxicité augmente en cas d'incendie en raison de la formation de vapeurs nitreuses.

## NUMÉRO D'AUTORISATION

57574 (Swissmedic)

## PRÉSENTATION

Une bouteille de 2 l remplie à 170 bars contient 0,56 m<sup>3</sup> de gaz à 1 bar et 15 °C (560 l).

Une bouteille de 5 l remplie à 170 bars contient 1,4 m<sup>3</sup> de gaz à 1 bar et 15 °C (1400 l).

Une bouteille de 10 l remplie à 170 bars contient 2,8 m<sup>3</sup> de gaz à 1 bar et 15 °C (2800 l).

Une bouteille de 20 l remplie à 170 bars contient 5,6 m<sup>3</sup> de gaz à 1 bar et 15 °C (5600 l).

## TITULAIRE DE L'AUTORISATION

PanGas AG

Industriepark 10

6252 Dagmersellen

## MISE À JOUR DE L'INFORMATION

Juillet 2019

[B]  
[B]  
[B]  
[B]

# Du diagnostic à la thérapie.

Nous sommes votre partenaire dans l'approvisionnement médical. Nous travaillons en étroite collaboration avec vous afin de garantir aux patients une sécurité optimale et une qualité de vie aussi satisfaisante que possible. Pour nous, aucune exigence n'est trop poussée lorsqu'il s'agit de la qualité de nos services.

Nous sommes PanGas Healthcare. En tant que spécialistes des gaz médicaux, nous vous accompagnons dans votre travail quotidien et nous efforçons de le rendre plus facile. Concevoir des solutions durables, voilà la mission que nous nous sommes fixée. Nous veillons non seulement à ce qu'elles vous soient livrées, mais aussi à ce qu'elles s'intègrent dans votre environnement et ce, dans le respect des normes de sécurité et de qualité les plus strictes. Vous le constaterez par vous-même: nous reflétons votre réalité et ce, jusque dans notre nom, PanGas: Living healthcare.