



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'Évaluation des
Médicaments et des Produits
Biologiques

Saint-Denis, le

12 NOV. 2009

Références :

CIS : 6 939 974 0
NL30308

Décision

12 NOV. 2009

Du :

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

KINOX 225 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, en bouteille

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE
SANTE

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et suivants

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 30 juillet 2004

Vu la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par :

AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIONAL

Le 22 janvier 2004

et concernant dans :

- le dossier d'autorisation de mise sur le marché
 - une actualisation du dossier d'AMM, modification du RCP et de l'Étiquetage
- la rubrique du Résumé des Caractéristiques du Produit suivante :
 - 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les annexes II, IIIA (Étiquetage) et IIIB (Notice) de l'AMM sont modifiées en conséquence.

Vu l'avis de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché mentionné à l'article R.5121-50 du code de la santé publique

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

KINOX 225 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, en bouteille

de

AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIONAL
10, RUE COGNACQ-JAY
75341 PARIS CEDEX 07

est modifiée.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

Le directeur de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait à Saint-Denis, le

12 NOV. 2009

Pour Ampliation

Le Chef du Département des Affaires Réglementaires
et de la Gestion des Procédures d'AMM

France ROUSSELLE



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Saint-Denis, le 12 NOV. 2009

Direction de l'Évaluation des
Médicaments et des Produits
Biologiques

Références :

CIS : 6 939 974 0
NL30309

Décision

Du : 12 NOV. 2009

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

KINOX 450 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, en bouteille

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE
SANTE

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et suivants

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 30 juillet 2004

Vu la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par :

AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIONAL

Le 22 janvier 2004

et concernant dans :

- le dossier d'autorisation de mise sur le marché
 - une actualisation du dossier d'AMM, modification du RCP et de l'Étiquetage
- la rubrique du Résumé des Caractéristiques du Produit suivante :
 - 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les annexes II, IIIA (Étiquetage) et IIIB (Notice) de l'AMM sont modifiées en conséquence.

Vu l'avis de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché mentionné à l'article R.5121-50 du code de la santé publique

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

KINOX 450 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, en bouteille

de

**AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIONAL
10, RUE COGNACQ-JAY
75341 PARIS CEDEX 07**

est modifiée.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

Le directeur de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait à Saint-Denis, le

12 NOV. 2009

Pour Ampliation

Le Chef du Département des Affaires Réglementaires
et de la Gestion des Procédures d'AMM

France ROUSSELLE

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KINOX 450 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, en bouteille.

KINOX 225 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, en bouteille

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Monoxyde d'azote 450 ppm mole/mole.

Monoxyde d'azote 225 ppm mole/mole.

Une bouteille de 5 l remplie à 200 bar contient l'équivalent de 0,94 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15 °C.

Une bouteille de 20 l remplie à 200 bar contient l'équivalent de 3,8 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15 °C.

Pour les excipients voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gaz pour inhalation.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kinox est indiqué en association à la ventilation assistée et au traitement conventionnel en traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel \geq 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiant associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire, dans le but d'améliorer l'oxygénation et éviter le recours à l'oxygénation par circulation extracorporelle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

La posologie est déterminée par l'état clinique du patient. Le principe de la plus faible dose efficace doit rester la règle afin de limiter les effets toxiques liés à l'administration du monoxyde d'azote. La dose maximale recommandée est de 20 ppm.

Utilisation en réanimation néonatale :

La prescription de monoxyde d'azote en néonatalogie doit être supervisée par un médecin ayant l'expérience des soins intensifs chez les nouveau-nés.

Pour une action optimale du monoxyde d'azote par voie inhalée, il convient de s'assurer de l'optimisation du recrutement alvéolaire (réglage pressions/volume courant, utilisation de surfactant, ventilation haute fréquence et ventilation avec pression positive en fin d'expiration).

La dose initiale recommandée de Kinox est de 20 ppm. Cette dose sera diminuée par paliers successifs pour atteindre 5 ppm dès que possible dans les 4 à 24 heures suivant le début du traitement si l'oxygénation artérielle reste satisfaisante. La dose sera maintenue à 5 ppm jusqu'à ce que la FiO₂ (fraction d'oxygène dans l'air inspiré) nécessaire pour assurer une oxygénation artérielle satisfaisante soit inférieure à 0,60.

La durée du traitement dans cette situation est variable, mais dans la plupart des cas elle n'excède pas quatre jours. Une épreuve de sevrage doit être envisagée dès qu'elle paraît raisonnable. Si le sevrage est impossible après 4 jours de traitement des investigations complémentaires à la recherche d'une pathologie intercurrente devront être envisagées.

Sevrage : l'administration de Kinox ne doit pas être interrompue brutalement en raison du risque d'effet rebond (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Chez le nouveau-né, la dose sera diminuée progressivement de 1 ppm par intervalle de 30 minutes à une heure. Lorsqu'une oxygénation satisfaisante peut être maintenue avec la faible dose de 1 ppm, la FiO₂ sera augmentée de 10 %, et l'administration du monoxyde d'azote pourra être interrompue. Si l'oxygénation artérielle se dégrade de plus de 20 %, le monoxyde d'azote sera alors ré-administré à la dose de 5 ppm et une nouvelle tentative de sevrage ne sera ré-envisagée qu'après 12 à 24 heures.

Mode d'administration :

Le monoxyde d'azote est administré par ventilation après dilution dans un mélange air/oxygène. L'administration intra-tracheale directe doit être proscrite du fait du risque de lésions locales au contact de la muqueuse.

Le système d'administration du monoxyde d'azote doit permettre l'inhalation d'une concentration stable de monoxyde d'azote, quel que soit le respirateur utilisé. De plus, il convient de s'assurer d'un temps de contact minimum entre le monoxyde d'azote et l'oxygène dans le circuit inspiratoire afin de limiter le risque de formation de dérivés d'oxydation toxiques dans le gaz inspiré (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Avec les ventilateurs à débit continu (conventionnels ou à haute fréquence oscillatoire) qui sont préconisés en néonatalogie, Kinox pourra être administré avec un débit continu au niveau de la branche inspiratoire ou sur la pièce en Y, et dans tous les cas le plus près possible du patient et en aval de l'humidificateur. Le débit continu du ventilateur devra être supérieur ou égal à 10 litres/minutes pour limiter la formation de dérivés toxiques.

Avec les ventilateurs à débit discontinu, le système d'administration du NO devra prévoir la survenue des pics de concentration du monoxyde d'azote. L'administration séquentielle synchronisée à la phase inspiratoire est recommandée afin d'éviter les pics de concentrations de monoxyde d'azote et un effet bolus induit par l'administration continu de monoxyde d'azote.

Contrôle du traitement :

Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O₂), ce qui peut provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies respiratoires. Les concentrations inspirées de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote devront être mesurées dans le circuit inspiratoire à proximité du patient à l'aide d'un équipement agréé (dispositif médical marqué CE) dès l'instauration du traitement, après chaque changement de dose, chaque réglage du ventilateur et au moins toutes les 12 heures. La concentration de NO₂ dans l'air inspiré devra rester aussi basse que possible.

Si la concentration en NO₂ dépasse 0.5 ppm, la dose de monoxyde d'azote et/ou la FiO₂ devront être réduits autant que possible, après avoir éliminé un éventuel dysfonctionnement du système d'administration.

La surveillance de la FiO₂ réellement délivrée au patient sera assurée par une mesure en aval de la zone d'administration de Kinox avant la sonde d'intubation.

Pour la sécurité du patient; des seuils d'alerte doivent être réglés : monoxyde d'azote \pm 2 ppm de la dose prescrite, NO₂ : 1 ppm et FiO₂ : \pm 0.05.

Avec les ventilateurs volumétriques à débit discontinu, la surveillance de la spirométrie permet de détecter une augmentation importante du débit de Kinox si il apparaît une différence entre le volume insufflé et le volume expiré.

La pression dans la bouteille de Kinox doit être affichée afin de prévoir le remplacement rapide d'une bouteille vide pour parer à une interruption brutale du traitement; des bouteilles de rechange doivent être tenues à disposition à proximité.

Limite d'exposition du personnel soignant sur les lieux de travail : Conformément à la législation du travail, la valeur limite de moyenne d'exposition (VME) au monoxyde sur les lieux de travail est fixée à 25 ppm (soit 30 mg/m³) pour 8 heures d'exposition. La valeur limite d'exposition (VLE) au dioxyde d'azote (NO₂) est de 3 ppm (6 mg/m³). Il conviendra de mesurer régulièrement la teneur atmosphérique en monoxyde d'azote sur les lieux d'utilisation.

4.3 Contre-indications

Nouveau-nés dépendants d'un shunt droite-gauche ou chez qui il a été mis en évidence un canal artériel « malin » gauche-droit.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Chez les nouveau-nés traités pour hypoxémie réfractaire, si l'état clinique se dégrade sans réponse à l'administration de monoxyde d'azote ou si la réponse clinique apparaît insuffisante 4 à 6 heures après le début du traitement, il conviendra d'envisager, en fonction de la situation et lorsque c'est possible, une oxygénation par circulation extracorporelle. Lors des essais cliniques, l'efficacité du NO inhalé n'a pas été démontrée chez les nouveau-nés présentant une hernie diaphragmatique congénitale.

L'administration de Kinox ne doit pas être interrompue brutalement, du fait du risque d'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et/ou de la diminution de l'oxygénation artérielle (PaO₂) par effet rebond. Une dégradation de l'oxygénation et une élévation de la PAP peuvent également survenir chez les nouveau-nés chez qui il n'a pas été observé de réponse clinique lors de l'administration de Kinox. Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être progressif et effectué avec précaution (cf rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration). En cas de transfert de patients traités par monoxyde d'azote inhalé vers un autre centre de soins, il convient de s'assurer de l'administration continue de monoxyde d'azote inhalé durant tout le transport.

En cas de communication interventriculaire ou interauriculaire, l'inhalation de Kinox entraîne une accentuation du shunt gauche-droit du fait de l'effet vasodilatateur du monoxyde d'azote au niveau pulmonaire. L'augmentation du débit sanguin pulmonaire qui en résulte peut entraîner une défaillance ventriculaire gauche chez l'insuffisant cardiaque et le nourrisson. Par conséquent, il est recommandé de pratiquer un cathétérisme de l'artère pulmonaire ou une échographie cardiaque avant l'administration de monoxyde d'azote.

Formation de méthémoglobine :

Après inhalation, les composés terminaux du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont principalement la méthémoglobine et le nitrate. Les concentrations de méthémoglobine dans le sang doivent être surveillées en particulier chez les nouveau-nés du fait de l'activité réduite de la MetHb-réductase par rapport aux adultes (voir section 4.2 Posologie et mode d'administration). Un dosage de la méthémoglobinémie devra être effectué avant le traitement, puis une à quatre heures après le début du traitement. Si le taux de méthémoglobine est supérieur à 2.5%, la dose de monoxyde d'azote devra être réduite. S'il dépasse 5% l'administration devra être arrêtée. L'administration d'un agent réducteur tel que le bleu de méthylène doit être envisagée. Bien qu'une augmentation significative de la méthémoglobine soit peu fréquente si le taux est initialement faible, il est préférable de renouveler les dosages de la méthémoglobinémie tous les un ou deux jours.

Surveillance de l'hémostase :

Une surveillance régulière de l'hémostase avec mesure du temps de saignement est recommandée au cours de l'administration de Kinox pendant plus de 24 heures chez les patients présentant des anomalies fonctionnelles ou numériques des plaquettes, un déficit en facteur de la coagulation ou un traitement anticoagulant. Les modèles animaux ont montré que le NO est susceptible d'interférer sur l'hémostase et d'entraîner une augmentation du temps de saignement. Les données disponibles chez les sujets humains adultes sont contradictoires et ne permettent pas de conclusions formelles. La surveillance du temps de saignement est préconisée à titre de précaution.

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

En présence d'oxygène, le monoxyde d'azote est rapidement oxydé pour former des dérivés nitrés de degré d'oxydation supérieure toxiques pour l'épithélium bronchique et la membrane alvéolo-capillaire. Le dioxyde d'azote (NO₂) est le principal composé formé. La vitesse d'oxydation du NO en NO₂ est proportionnelle à la concentration initiale de monoxyde d'azote et d'oxygène dans l'air inhalé, ainsi qu'à la durée de contact entre NO et O₂. Sa concentration reste inférieure à 0,5 ppm lors de l'administration par voie inhalée de monoxyde d'azote à des doses inférieures à 20 ppm et si les modalités visant à diminuer le temps de contact de l'oxygène et du monoxyde d'azote sont respectées. Si la concentration de NO₂ excède 1 ppm, la dose de monoxyde d'azote devra être réduite. Voir section 4.2 pour les recommandations concernant la surveillance de NO₂.

Il est possible que les produits donneurs de monoxyde d'azote, tels que le nitroprussiate de sodium et la nitroglycérine, potentialisent le risque de développer une méthémoglobinémie. Des résultats expérimentaux suggèrent que le monoxyde d'azote, ainsi que le dioxyde d'azote, peuvent réagir chimiquement avec le surfactant et/ou les protéines du surfactant sans conséquence clinique déterminée.

Le risque de formation de méthémoglobine est augmenté lors de l'administration concomitante de monoxyde d'azote avec des médicaments méthémoglobinisants (ex. : nitrates alkylés, sulfamides et prilocaïne). Ces produits doivent donc être utilisés avec prudence au cours d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé.

Une possible synergie entre les effets antiagrégants plaquettaires de Kinox et la prostacycline et ses analogues est suggérée par des données expérimentales.

4.6 Grossesse et allaitement

Le retentissement de l'administration de Kinox chez la femme enceinte n'est pas connu. Les données expérimentales disponibles chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque particulier au cours de la reproduction avec des expositions allant jusqu'à 100 ppm. Le passage dans le lait maternel n'est pas connu.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les nouveau-nés présentent une activité réduite de la MetHb-réductase et sont ainsi exposés à un risque plus important de développer une méthémoglobinémie. L'apparition d'une méthémoglobinémie > 5% a été observée malgré l'administration de concentrations appropriées de NO. Le risque de méthémoglobinémie est majoré en cas de déficit en G6PD et de déficit en méthémoglobine réductase. Des phénomènes de rebond, avec majoration de la vasoconstriction pulmonaire et hypoxémie, ont été observés après interruption brutale d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé, entraînant rapidement un collapsus cardiovasculaire. Une augmentation de FiO₂ et/ou la reprise du traitement par le monoxyde d'azote inhalé doivent alors être envisagées.

Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O₂) et peut ainsi provoquer une réaction inflammatoire et des lésions dans les voies respiratoires. Des données chez l'animal suggèrent une sensibilité accrue des voies respiratoires à l'infection lors de l'exposition à de faibles taux de NO₂.

Possibilité d'augmentation du temps de saignement par inhibition de l'agrégation plaquettaire.

4.9 Surdosage

Le surdosage en Kinox entraîne des augmentations des taux de méthémoglobine et de NO₂. Une concentration élevée de NO₂ peut provoquer des lésions pulmonaires aiguës et des cas d'oedème pulmonaire ont été décrits après l'administration de concentrations élevées de monoxyde d'azote par voie inhalée.

Conduite à tenir en cas de surdosage accidentel du patient :

- traitement symptomatique des troubles respiratoires,

- en cas de persistance d'une méthémoglobinémie malgré la réduction ou l'interruption du traitement, l'injection intraveineuse de vitamine C ou de bleu de méthylène ou une transfusion sanguine seront envisagées en fonction de l'état clinique.

Conduite à tenir en cas d'inhalation massive à la suite de fuites intempestives :

- surveillance médicale pendant au moins 24 heures,
- en cas de troubles respiratoires, traitement symptomatique
- en cas de méthémoglobinémie, traitement spécifique (bleu de méthylène).

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME RESPIRATOIRE.

Code ATC : R07AX.

Le monoxyde d'azote est produit de façon endogène par de nombreuses cellules de l'organisme. Il induit la relaxation des muscles lisses vasculaires entraînant une vasodilatation en se liant au fer hémérique de la guanylate-cyclase cytosolique, en activant la guanylate-cyclase et en augmentant les concentrations intracellulaires de guanosine 3',5'-monophosphate cyclique. Une augmentation du GMPc intraplaquettaire peut être responsable d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Administré par voie inhalée, le monoxyde d'azote exerce une action sélective sur la circulation artérielle pulmonaire du fait de sa durée de vie très courte liée à sa rapide inactivation par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire.

Kinox a pour effet une diminution des résistances vasculaires pulmonaires et ne peut être efficace qu'en présence d'une vasoconstriction préalable dans la zone ventilée du poumon. Il améliore l'oxygénation artérielle en induisant une redistribution du débit sanguin pulmonaire des zones non ventilées du poumon présentant un rapport ventilation/perfusion (V/Q) faible dans les zones ventilées et diminuant en conséquence l'effet shunt. L'effet du monoxyde d'azote est dépendant du recrutement alvéolaire.

Le bénéfice de l'administration par voie inhalée de monoxyde d'azote chez les nouveau-nés à terme et les prématurés proche du terme (≥ 34 semaines d'âge gestationnel) présentant une détresse respiratoire hypoxémiante est établi par les essais cliniques randomisés contrôlés. L'administration de monoxyde d'azote inhalé n'a pas fait la preuve de son bénéfice chez les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines, peut être du fait des complications propres à la prématurité.

Les différentes études cliniques effectuées dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë montrent un effet transitoire de monoxyde d'azote inhalé sur l'oxygénation artérielle sans conséquence clinique sur la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation ou la mortalité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Administré par voie inhalée, le monoxyde d'azote diffuse par voie systémique. La plus grande partie franchit la barrière alvéolo-capillaire et se combine à l'hémoglobine dont la saturation en oxygène se situe entre 60% et 100%. A cette saturation en oxygène, le monoxyde d'azote se fixe principalement à l'oxyhémoglobine qui se transforme en méthémoglobine et en nitrates. Lorsque la saturation en oxygène est faible, le monoxyde d'azote peut se fixer à la désoxyhémoglobine pour former un composé intermédiaire, la nitrosylhémoglobine, qui se dégrade en oxydes d'azote et en méthémoglobine au contact de l'oxygène. Le monoxyde d'azote peut réagir avec l'oxygène et l'eau pour former du dioxyde d'azote et des nitrites, lesquels réagissent avec l'oxyhémoglobine pour produire de la méthémoglobine et des nitrates. Ainsi, les principaux métabolites du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont la méthémoglobine et les nitrates.

Les nitrates sont éliminés en majorité par voie urinaire et la méthémoglobine est métabolisée en plusieurs heures en hémoglobine par les réductases endogènes. Les nitrates excrétés dans l'urine, représentent plus de 70 % de la dose de monoxyde d'azote inhalée.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité par administration unique ont montré que l'inhalation de 1000 ppm chez le rat pendant 30 minutes et de 320 ppm chez la souris pendant 8 heures entraîne une mortalité de 50% des animaux.

Les études de toxicité après administration répétée de NO ont montré des signes fonctionnels pulmonaires associés à une méthémoglobinémie qui constitue un marqueur biologique de toxicité pour le NO. A ce titre, la méthémoglobinémie doit être contrôlée régulièrement au cours de tout traitement par le NO. La dose sans effet toxique pour une exposition de 6 heures par jour pendant une durée de 27 jours (du jour 2 après la naissance, au sevrage), est de 100 ppm. Cependant, l'inhalation de 10 ppm de NO, 2 heures par jour, 5 jours sur 7, pendant 5 à 30 semaines est responsable de l'apparition de lésions d'emphysème chez la souris. Les propriétés mutagènes révélées in vitro mais non in vivo pour ce gaz, semblent liées en partie aux peroxinitrites et à la désamination oxydative de l'acide désoxyribonucleique causée par le NO sur la cellule cible. Les études des fonctions de reproduction n'ont montré aucune toxicité notoire aussi bien au niveau de la fertilité, de l'embryo-foetotoxicité et de la postnatalité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Azote

6.2 Incompatibilités

Utiliser du matériel compatible avec le monoxyde d'azote.

6.3 Durée de conservation

Bouteille de 5 litres : 36 mois à une température comprise entre -10 °C et $+50$ °C.

Bouteille de 20 litres : 36 mois à une température comprise entre -10 °C et $+50$ °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

La réalisation de circuit d'adduction de monoxyde d'azote à l'aide de centrales de bouteilles, de canalisations fixes et prises au lit du patient est interdite.

Stockage dans le service de pharmacie

Les bouteilles devront être stockées dans un local aéré, propre, réservé au stockage des gaz à usage médical et fermant à clef. A l'intérieur de ce local, un lieu distinct, type panier grillagé fermant à clef, sera réservé au stockage des bouteilles de monoxyde d'azote. Elles devront être protégées des risques de chocs et de chute, des matières comburantes et/ou combustibles, de l'humidité et conservées à des températures comprises entre -10 °C et $+50$ °C.

Stockage dans le service utilisateur

La bouteille, stockée dans la chambre du patient pendant la durée du traitement, sera retournée au service de pharmacie dès l'arrêt du traitement.

La bouteille sera installée dans un emplacement aménagé avec du matériel approprié (type râtelier avec chaînes de fixation) pour la maintenir en position verticale. La bouteille devra être protégée des risques de chocs et de chute, des sources de chaleur ou d'ignition, des matières comburantes et/ou combustibles et de l'humidité.

Transport des bouteilles

Les bouteilles devront être transportées 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.

Lors du transfert inter ou intra hospitalier des malades traités par le monoxyde d'azote, les bouteilles devront être arrimées fixement de manière à les maintenir en position verticale et à éviter le risque de chute. Une attention toute particulière devra également être portée à la fixation du manomètre afin d'éviter les risques de ruptures accidentelles.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les bouteilles ont une contenance de 5 l et de 20 l.

Les bouteilles sont en acier ou en aluminium, munies d'un robinet en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique ou d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique. Identification des bouteilles par couleur conventionnellement utilisée : corps peint en noir, ogive peinte en noir avec des bandes horizontales et verticales vertes ou corps peint en blanc, ogive peinte en bleu turquoise.

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

Pour éviter tout incident, respecter impérativement les consignes suivantes :

- vérifier le bon état du matériel avant utilisation,
- arrimer fixement les bouteilles au moyen de chaînes, crochets, dans le râtelier prévu à cet effet afin d'éviter toute chute intempestive,
- ne pas utiliser quand la pression dans la bouteille est inférieure à 10 bar,
- ne jamais ouvrir brutalement le robinet : l'ouvrir dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, lentement et complètement, puis tourner ce robinet d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre,
- ne pas manipuler une bouteille dont le robinet n'est pas protégé par un chapeau ou une enveloppe protectrice,
- utiliser pour les bouteilles présentant un corps peint en noir et une ogive peinte en noir avec des bandes horizontales et verticales vertes, un raccord spécifique de type C : raccord mâle diamètre 21,7 mm, pas 1,814 à droite, conforme à la norme NFE 29-650,
- utiliser pour les bouteilles présentant un corps peint en blanc et une ogive peinte en bleu turquoise, un raccord spécifique de type ISO 5145 n°29,
- utiliser un manodétendeur pouvant admettre une pression au moins égale à 1,5 fois la pression maximale de service (200 bar) de la bouteille,
- utiliser un matériel de détente débitmètre compatible avec le mélange de monoxyde d'azote-azote,
- à chaque nouvelle utilisation purger à 3 reprises le manodétendeur-débitmètre par le mélange monoxyde d'azote-azote,
- ne pas tenter de réparer un robinet défectueux,
- ne pas serrer à la pince la manodétendeur-débitmètre sous peine de risque d'écrasement du joint,
- évacuer les gaz expirés à l'extérieur (en évitant les lieux où ils pourraient s'accumuler). Il conviendra, avant toute utilisation, de s'assurer de la possibilité d'une ventilation suffisante de l'unité de soins pour l'évacuation des gaz en cas d'accident ou de fuites intempestives,
- le monoxyde d'azote étant incolore et inodore, la présence d'un système permettant de détecter sa présence dans l'air ambiant est préconisé dans tous les lieux d'utilisation et de stockage,
- Limite du taux d'exposition du personnel (voir section 4.2 Posologie et mode d'administration).

Instruction pour l'élimination de la bouteille

Une fois la bouteille vide, ne pas la jeter, les bouteilles vides seront collectées par le fournisseur.

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

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL

75, quai d'Orsay
75007 PARIS

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

KINOX 450 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, en bouteille.

565 102-1 ou 34009 565 102 1 4 : bouteille de 5 l en acier ou en aluminium (corps peint en noir, ogive peinte en noir avec des bandes horizontales et verticales vertes, mention « gaz à usage médical »), munie d'un robinet en acier inoxydable ou d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique de type C conforme à la norme NF E 29-650. **UCD : 927 51 41**

572 223-5 ou 34009 572 223 5 2 : bouteille de 5 l en aluminium (corps peint en blanc, ogive peinte en bleu turquoise, mention « gaz à usage médical »), munie d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique de type n°29 conforme à la norme ISO 5145. **UCD : 9310676**

565 103-8 ou 34009 565 103 8 2 : bouteille de 20 l en acier (corps peint en noir, ogive peinte en noir avec des bandes horizontales et verticales vertes, mention « gaz à usage médical »), munie d'un robinet en acier inoxydable ou d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique de type C conforme à la norme NF E 29-650. **UCD : 927 51 35**

572 224-1 ou 34009 572 224 1 3 : bouteille de 20 l en aluminium (corps peint en blanc, ogive peinte en bleu turquoise, mention « gaz à usage médical »), munie d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique de type n°29 conforme à la norme ISO 5145. **UCD : 9310653**

KINOX 225 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, en bouteille

565 100-9 ou 34009 565 100 9 2 : bouteille de 5 l en acier ou en aluminium (corps peint en noir, ogive peinte en noir avec des bandes horizontales et verticales vertes, mention « gaz à usage médical »), munie d'un robinet en acier inoxydable ou d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique de type C conforme à la norme NF E 29-650. **UCD : 927 51 29**

572 212-3 ou 34009 572 212 3 2 : bouteille de 5 l en aluminium (corps peint en blanc, ogive peinte en bleu turquoise, mention « gaz à usage médical »), munie d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique de type n°29 conforme à la norme ISO 5145. **UCD : 931 06 47**

565 101-5 ou 34009 565 101 5 3 : bouteille de 20 l en acier ou en aluminium (corps peint en noir, ogive peinte en noir avec des bandes horizontales et verticales vertes, mention « gaz à usage médical »), munie d'un robinet en acier inoxydable ou d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique de type C conforme à la norme NF E 29-650. **UCD : 927 51 12**

572 214-6 ou 34009 572 214 6 1 : bouteille de 20 l en aluminium (corps peint en blanc, ogive peinte en bleu turquoise, mention « gaz à usage médical »), munie d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique de type n°29 conforme à la norme ISO 5145. **UCD : 931 06 30**

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION : 30 juillet 2004

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 novembre 2009

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Réservé à l'usage hospitalier.