



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Saint-Denis, le

30 NOV. 2009

**Direction de l'Évaluation des
Médicaments et des Produits
Biologiques**

**MONSIEUR LE PHARMACIEN RESPONSABLE
AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIONAL
10, RUE COGNACQ JAY
75341 PARIS CEDEX 07**

Dossier suivi par :

Véronique LAVERGNE
Jean-François LEGRAS

Références à rappeler :

CIS : 6 757 723 3
NL26340
COM 467
GTGAZ N°59 / COM N°463
VL/CV/SJ
JFL/MB

Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint l'ampliation de la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

KALINOX 170 bar, gaz pour inhalation, en bouteille

Et suite à la réévaluation des conditions de prescription et de délivrance des spécialités pharmaceutiques à base de mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Pour le Directeur Général
et par délégation
Par empochement du Directeur de l'Évaluation des
Médicaments et des Produits Biologiques
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

**Direction de l'Évaluation des
Médicaments et des Produits
Biologiques**

Références à rappeler :

CIS : 6 757 723 3
NL26340

Décision

30 NOV. 2009

Du :

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

KALINOX 170 bar, 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 15 novembre 2001 ;

Vu la réévaluation des conditions de prescription et de délivrance des spécialités pharmaceutiques à base de mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote ;

Vu l'engagement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à mettre en œuvre les mesures requises pour accompagner la nouvelle mise à disposition de la spécialité précitée auprès des professionnels de santé exerçant hors établissements de santé ;

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

AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIONAL

le 26 décembre 2008

et concernant :

- les rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit suivantes :
 - 4.1 Indications thérapeutiques
 - 4.2 Posologie et mode d'administration
 - 4.3 Contre-indications
 - 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
 - 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
 - 4.6 Grossesse et allaitement
 - 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
 - 4.8 Effets indésirables
 - 4.9 Surdosage
 - 5.1 Propriétés pharmacodynamiques
 - 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

5.3 Données de sécurité précliniques

6.3 Durée de conservation

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Les annexes II, IIIA (Etiquetage) et IIIB (Notice) 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 :

KALINOX 170 bar, 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'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait à Saint-Denis, le

30 NOV. 2009


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

France ROUSSELLE

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KALINOX 170 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 170 bar à 15 °C).

Une bouteille de 2 litres remplie à 170 bar contient l'équivalent de 0,59 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.

Une bouteille de 5 litres remplie à 170 bar contient l'équivalent de 1,47 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.

Une bouteille de 15 litres remplie à 170 bar contient l'équivalent de 4,4 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.

Une bouteille de 20 litres remplie à 170 bar contient l'équivalent de 5,9 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 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 un 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 (cf "données de sécurité préclinique") : 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 compléter 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 gonflées 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 myélonuropathies
- 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 discontinuée 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 œuvre 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

3 ans, 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 frigories 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'invulnérabilité 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 2 l, de 5 l, de 15 l et de 20 l.

Les bouteilles sont en acier ou en aluminium, munies 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 conditionné à 170 bar (manodétendeur-débitmètre à double détente et muni d'un raccord spécifique 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 peuvent être utilisées qu'avec :
 - un tuyau serti à un raccord spécifique dont la commande de verrouillage est bleue et blanche, et relié à une valve à la demande,
 - ou un débitlitre muni d'un raccord spécifique dont la commande de verrouillage est bleue et blanche.

Le raccord spécifique 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,
- 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 la vis de réglage du manodétendeur,
- ne jamais vider complètement une bouteille, laisser une pression minimale de 10 bars,

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

AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIONAL

10, RUE COGNACQ JAY
75341 PARIS CEDEX 07

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

- 396 422-4 ou 34009 396 422 4 6 : Bouteille de 2 l en aluminium (corps et ogive peints selon des couleurs normalisées), munie d'un robinet en laiton avec manodétendeur et prise normalisée
- 562 162-3 ou 34009 562 162 3 9 : Bouteille de 5 l en acier ou en aluminium (corps et ogive peints selon des couleurs normalisées), munie d'un robinet en laiton à pression résiduelle avec raccord de sortie normalisé.
- 396 423-0 ou 34009 396 423 0 7 : Bouteille de 5 l en aluminium (corps et ogive peints selon des couleurs normalisées), munie d'un robinet en laiton avec manodétendeur et prise normalisée
- 563 396-8 ou 34009 563 396 8 6 : Bouteille de 15 l en aluminium (corps et ogive peints selon des couleurs normalisées), munie d'un robinet en laiton à pression résiduelle avec raccord de sortie normalisé

- 564 525-6 ou 34009 564 525 6 9 : Bouteille de 15 l en aluminium (corps et ogive peints selon des couleurs normalisées), munie d'un robinet en laiton avec manodétendeur et prise normalisée
- 562 164-6 ou 34009 562 164 6 8 : Bouteille de 20 l en acier ou en aluminium (corps et ogive peints selon des couleurs normalisées), munie d'un robinet en laiton à pression résiduelle avec raccord de sortie normalisé

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

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