

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

NOXAP 800 ppm mol/mol, gaz médical comprimé

Substance active : Monoxyde d'azote

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à un autre professionnel de santé.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à un autre professionnel de santé.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que NOXAP et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NOXAP
3. Comment utiliser NOXAP
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver NOXAP
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE NOXAP ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

NOXAP est un mélange gazeux pour inhalation.

NOXAP est un gaz médical comprimé composé d'un mélange de gaz contenant 800 ppm mol/mol de monoxyde d'azote.

Quels en sont les usages ?

NOXAP doit être administré exclusivement par des professionnels des soins de santé et est strictement réservé à un usage en milieu hospitalier. NOXAP est indiqué dans les situations suivantes :

1. Chez les nouveaux-nés qui présentent un déficit en oxygène dans le sang (insuffisance respiratoire hypoxémique) consécutif à différentes causes.

NOXAP améliore l'oxygénation et diminue la nécessité de recourir à une circulation extracorporelle.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER NOXAP

N'utilisez jamais NOXAP dans les situations suivantes :

- Nouveaux-nés présentant une dépendance connue vis-à-vis d'un shunt sanguin droite-gauche ou souffrant d'un shunt gauche-droite important.
- Patients souffrant de déficience congénitale ou acquise en méthémoglobine réductase (MetHb réductase) ou en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Faites attention avec NOXAP :

- Chez les patients atteints de dysfonctionnement ventriculaire gauche, NOXAP peut provoquer une insuffisance cardiaque et un œdème pulmonaire.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Oxygène : En présence d'oxygène, le monoxyde d'azote s'oxyde rapidement et donne naissance à des substances toxiques pour les poumons. Pour prévenir une telle situation, un monitoring continu doit être instauré au cours du traitement par NOXAP.

Donneurs de NO : Certains médicaments cardiologiques comme le nitroprussiate de sodium et la nitroglycérine sont susceptibles d'exercer un effet qui s'ajoute à celui de NOXAP, d'où un risque accru de développement de méthémoglobinémie.

Médicaments augmentant les concentrations en méthémoglobine : Lors d'administration de médicaments tels que des nitrates d'alkyle, des sulfamides ou de la prilocaïne en même temps que du monoxyde d'azote, il existe un risque accru de méthémoglobinémie.

Des effets synergiques ont été signalés lors d'administration de vasoconstricteurs (almitrine, phényléphrine), de prostacyclines et d'inhibiteurs de la phosphodiesterase, sans augmentation des effets indésirables.

L'inhalation de monoxyde d'azote a été utilisée en association avec de la tolazoline, de la dopamine, de la dobutamine, de la noradrénaline, des stéroïdes et des surfactants sans qu'aucune interaction médicamenteuse ne soit observée.

Il appartient donc au médecin de décider si NOXAP peut être utilisé en même temps que d'autres médicaments et celui-ci surveillera attentivement le traitement.

Grossesse et allaitement

Ne pas utiliser NOXAP pendant la grossesse. On peut s'attendre à des effets dommageables, puisque la méthémoglobine est considérée comme préjudiciable au fœtus et qu'il a été démontré que le monoxyde d'azote possède un potentiel génotoxique par induction d'altérations structurelles de l'ADN.

L'exposition passive au monoxyde d'azote pendant la grossesse et l'allaitement chez l'être humain doit être évitée.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet indésirable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été signalé.

3. COMMENT UTILISER NOXAP

NOXAP doit être administré exclusivement par des professionnels de santé et est strictement réservé à un usage en milieu hospitalier.

NOXAP s'administre par inhalation. Cette administration se fait au moyen d'un système qui distribue aux poumons la concentration prescrite de monoxyde d'azote par dilution de NOXAP dans un mélange d'oxygène et d'air.

Le médecin déterminera la posologie et la durée du traitement par NOXAP.

Si vous recevez plus de NOXAP que vous n'auriez dû, le système de délivrance émettra un signal d'avertissement. Consultez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou le centre Antipoison (070/245.245). Le médecin réduira ou arrêtera alors l'administration de NOXAP et déterminera ensuite le traitement le mieux adapté.

Si vous arrêtez de recevoir NOXAP

Le médecin diminuera progressivement la dose de NOXAP en fin de traitement.

Le traitement par NOXAP ne doit pas être interrompu brutalement, cela afin de permettre aux poumons de s'adapter à la concentration normale en oxygène de l'air.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à d'autres professionnels de santé.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, NOXAP peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Le médecin surveillera attentivement les éventuels effets indésirables. Il est peu probable que vous ressentiez vous-même ces effets indésirables.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Une élévation de la concentration en monoxyde d'azote dans le sang peut engendrer un risque de développement de méthémoglobinémie. En pareil cas, la capacité de transport de l'oxygène du sang peut se trouver réduite. Dans une telle situation, le médecin réduira immédiatement la dose de monoxyde d'azote afin de permettre au sang de retrouver sa capacité normale de transport de l'oxygène. Chez les patients pédiatriques ou chez ceux qui présentent une déficience en une enzyme du nom de méthémoglobine réductase, ce risque peut se trouver accru. La formation de méthémoglobine à une concentration supérieure à 5% est très rare (< 1/10.000) pour des concentrations en monoxyde d'azote inhalé inférieures à 20 ppm.
- *Temps de saignement* : Lors d'une étude préclinique, on a constaté que l'inhalation de monoxyde d'azote augmentait le temps de saignement. Néanmoins, des études cliniques contrôlées n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le groupe témoin et le groupe traité en termes de complications hémorragiques.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Une *réponse insuffisante* au traitement s'observe dans 30 à 45% des cas.
- Une élévation significative de la concentration en NO₂ pour des doses thérapeutiques faibles (< 20 ppm) de NO en inhalation, de même que des signes de toxicité clinique du NO₂, sont des complications très rares (< 1/10.000).
- L'interruption brutale du traitement par le monoxyde d'azote en inhalation engendre très fréquemment (> 1/10) des réactions rebond rapides se manifestant par une intensification de la vasoconstriction pulmonaire et une hypoxémie.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou un autre professionnel des soins de santé.

5. COMMENT CONSERVER NOXAP

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser **NOXAP** après la date de péremption mentionnée sur la bouteille de gaz après EXP.

Toutes les réglementations relatives à la manipulation de bouteilles de gaz sous pression doivent être respectées.

Le stockage est surveillé par des spécialistes à l'hôpital. Les bouteilles de gaz doivent être entreposées dans un local bien ventilé ou dans un entrepôt ventilé et être protégées de la pluie et du rayonnement solaire direct.

Les bouteilles de gaz doivent être protégées de tout risque de choc ou de chute, des matériaux oxydants ou inflammables, de l'humidité, des sources de chaleur ou d'ignition.

Conservation au sein de la pharmacie hospitalière

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un local exclusivement réservé à l'entreposage de gaz médicaux, bien ventilé, propre et fermé à clé. Ce local de stockage doit inclure un emplacement spécifique réservé à l'entreposage des bouteilles de monoxyde d'azote.

Conservation au sein du service médical

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un local disposant d'un équipement approprié permettant de les entreposer en position verticale.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient NOXAP

NOXAP est un mélange de gaz.

- La substance active est : monoxyde d'azote 800 ppm mol/mol
- L'autre composant est : azote.

Qu'est-ce que NOXAP et contenu de l'emballage extérieur

NOXAP est un gaz médical comprimé.

NOXAP est conservé dans des bouteilles de gaz à haute pression en aluminium ou en aluminium avec une couche externe d'élastomères. Les robinets qui ferment les bouteilles de gaz sont en acier inoxydable. Les tailles de conditionnements des bouteilles de gaz sont de 5 litres, 10 litres, 20 litres et 40 litres.

NOXAP est conditionné dans ces bouteilles de gaz sous forme gazeuse sous une pression de 200 bars. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

<i>Conditionnements (litres)</i>	<i>Pression de remplissage (bars)</i>	<i>Quantité en litres de mélange à 800 ppm NO/N₂</i>	<i>Quantité en m³ de mélange à 800 ppm NO/N₂</i>
<i>5</i>	<i>200</i>	<i>945</i>	<i>0,945</i>
<i>10</i>	<i>200</i>	<i>1890</i>	<i>1,890</i>
<i>20</i>	<i>200</i>	<i>3780</i>	<i>3,780</i>
<i>40</i>	<i>200</i>	<i>7560</i>	<i>7,560</i>

Le code couleur de la bouteille est une ogive bleu turquoise sur un corps blanc.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Air Products N.V.
Chaussée de Wavre 1789
1160 Bruxelles
Belgique

Fabricant :

S.E. de CARBUROS METÁLICOS S.A.
C./ Aragón 300, 08009-Barcelona
Espagne

**Numéros de l'Autorisation de Mise sur le Marché
BE355643**

Mode de délivrance

Médicament soumis à prescription médicale.

Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'EEE sous les dénominations suivantes :

Belgique : NOXAP 800ppm mol/mol, medicinaal gas, samengeperst

Pays-Bas : NOXAP 800ppm mol/mol, medicinaal gas, samengeperst

France : NOXAP 800 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé

Portugal : NOXAP 800 ppm mol/mol, gás medicinal, comprimido

République Tchèque : NOXAP 800 ppm mol/mol, medicínální plyn, stlačený

Allemagne : NOXAP 800 ppm Mol/Mol Gas zur medizinischen Anwendung, druckverdichtet

Royaume-Uni : NOXAP 800 ppm mol/mol, medicinal gas, compressed

Espagne : NOXAP 800 ppm moles/mole, gas medicinal comprimido

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 12/2009.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

-RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT-

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NOXAP 800 ppm mol/mol, gaz médical comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Monoxyde d'azote (NO) 800 ppm mol/mol

Monoxyde d'azote (NO) 0,8 ml dans 999,2 ml d'azote (N₂)

Une bouteille de 5 litres remplie sous une pression de 200 bars contient 945 litres (= 0,945 m³) de gaz sous pression à 1 bar et à 15°C

Une bouteille de 10 litres remplie sous une pression de 200 bars contient 1890 litres (= 1,890 m³) de gaz sous pression à 1 bar et à 15°C

Une bouteille de 20 litres remplie sous une pression de 200 bars contient 3780 litres (= 3,780 m³) de gaz sous pression à 1 bar et à 15°C

Une bouteille de 40 litres remplie sous une pression de 200 bars contient 7560 litres (= 7,560 m³) de gaz sous pression à 1 bar et à 15°C

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gaz médicinal comprimé.

Gaz inodore et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des nouveaux-nés nés à au moins 34 semaines de grossesse et souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxémique associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension pulmonaire, en vue d'améliorer l'oxygénation et de réduire la nécessité d'une oxygénation par membrane extracorporelle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le monoxyde d'azote ne peut être prescrit que par un médecin formé à l'utilisation de monoxyde d'azote et doit être administré par du personnel expérimenté et formé à l'utilisation de monoxyde d'azote.

Posologie

La posologie est déterminée en fonction de la situation médicale du patient.

La dose maximale recommandée de NOXAP est de 20 ppm et cette dose ne doit pas être dépassée.

Nouveaux-nés

NOXAP doit être utilisé uniquement après instauration d'une assistance respiratoire optimale. NOXAP doit être utilisé chez des nourrissons sous ventilation dont on s'attend à ce qu'ils nécessitent une assistance pendant une durée > 24 heures.

Pour une meilleure réponse vis-à-vis de NOXAP lors d'insuffisance respiratoire hypoxique, il est nécessaire d'assurer un recrutement alvéolaire optimal par un ajustement de la pression et du volume courants, l'utilisation de surfactants, une fréquence de ventilation élevée et une ventilation sous pression positive en fin d'expiration.

— Nouveaux-nés nés à au moins 34 semaines de grossesse : La dose maximale recommandée de NOXAP est de 20 ppm et cette dose ne doit pas être dépassée. En débutant dès que possible et au cours des premières 4 à 24 heures de traitement, la dose doit être progressivement réduite à 5 ppm ou moins, en l'ajustant aux besoins individuels du patient, tant que les paramètres cliniques (oxygénation, pression artérielle pulmonaire) demeurent dans les limites souhaitées. Le traitement par inhalation de monoxyde d'azote doit se poursuivre jusqu'à ce que l'on constate une amélioration de l'oxygénation du nouveau-né telle que la fraction d'oxygène inhalée redescende au-dessous de 60% ($FiO_2 < 0,60$).

Le traitement peut se poursuivre jusqu'à disparition de la désaturation en oxygène et jusqu'à ce que le patient soit prêt à un arrêt progressif du traitement par NOXAP. La durée du traitement doit être limitée au strict minimum nécessaire. Cette durée est variable, mais est généralement inférieure à 4 jours. En l'absence de réponse à l'inhalation de monoxyde d'azote, consulter la rubrique 4.4.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

Il n'existe aucune information valable permettant d'émettre des recommandations concernant un éventuel ajustement de la dose pour certaines populations particulières telles que les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Dès lors, la prudence est de rigueur parmi ces populations.

Sevrage

L'administration de NOXAP ne doit pas être interrompue brutalement en raison du risque d'effet « rebond ». Le traitement par NOXAP ne doit être arrêté que lorsque les symptômes cliniques à l'origine de son indication se sont stabilisés à un niveau acceptable et, dans les cas d'insuffisance respiratoire hypoxique, lorsque la nécessité d'une ventilation assistée (FiO_2 et PEEP) a suffisamment diminué ou après 96 heures de traitement.

Après la prise de la décision d'arrêter le traitement par inhalation de monoxyde d'azote, la dose doit être réduite à 1 ppm pour une période de 30 minutes à une heure.

Si l'on ne constate aucun changement de l'oxygénation au cours de l'administration de NOXAP à 1 ppm, on augmentera la FiO_2 de 10 à 20% et on arrêtera l'administration de NOXAP. Le patient nécessite un monitoring attentif pour les éventuels signes d'hypoxémie. Si l'oxygénation diminue de plus de 20%, on reprendra le traitement au NOXAP à 5 ppm et on réévaluera l'arrêt du traitement 12 à 24 heures plus tard. Lorsqu'il n'est pas possible de mettre un terme au traitement par NOXAP après 4 jours, le nouveau-né devra être soumis à un examen diagnostique approfondi afin d'identifier d'éventuelles maladies concomitantes.

Mode d'administration

Les modalités d'administration de NOXAP sont susceptibles de modifier le profil de toxicité de ce médicament. Se conformer aux recommandations d'administration.

Le monoxyde d'azote est normalement administré aux patients en inhalation par ventilation mécanique après dilution avec un mélange oxygène/air au moyen d'un dispositif d'administration de monoxyde d'azote homologué pour utilisation clinique conformément aux normes de la Communauté européenne (portant le label CE). L'administration endotrachéale directe sans dilution est contre-indiquée en raison du risque de lésions locales de la muqueuse se trouvant en contact avec le gaz.

Le NO doit être correctement mélangé aux autres gaz dans le circuit de ventilation. Il est conseillé de réduire autant que possible le temps de contact entre le monoxyde d'azote et l'oxygène dans le circuit inspiratoire afin de limiter le risque de formation de produits d'oxydation toxiques dans le gaz inhalé. Il est dès lors recommandé d'administrer la dilution de monoxyde d'azote dans la portion inspiratoire du circuit de ventilation ou en amont de la pièce en Y. Cette administration doit se faire à au moins 15 cm de la bouche du patient afin de laisser suffisamment d'espace pour qu'un mélange homogène avec le gaz en

provenance du ventilateur puisse avoir lieu. Lorsqu'il est utilisé en mode administration continue, NOXAP doit être introduit au-delà de l'humidificateur et le plus près possible du patient. Le système d'administration doit délivrer une concentration constante de NOXAP inhalable, indépendamment de l'équipement de ventilation utilisé.

- Dans le cas de nouveaux-nés sous ventilateur à débit continu, NOXAP peut être administré via un débit continu dans la portion inspiratoire du circuit du ventilateur.
- Dans le cas de patients sous ventilation à débit intermittent, l'utilisation d'un débit continu de NO peut donner naissance à des concentrations plus élevées en NO₂, ainsi qu'à l'accumulation d'une faible quantité de NO dans la portion inspiratoire du circuit lorsque le patient expire, ce qui représente une source de concentration plus élevée en NO et de plus faible valeur de FiO₂. Le système d'administration de monoxyde d'azote dans un système de ventilation à débit intermittent doit permettre d'éviter ces pics de concentration. Une administration séquentielle synchronisée au cours de la phase inspiratoire est recommandée.

Pour éviter des erreurs de dosage, la concentration de NOXAP inhalée doit être régulée en permanence dans la portion inspiratoire du circuit, à proximité du patient et de l'extrémité de la sonde endotrachéale. La concentration en dioxyde d'azote (NO₂) et la FiO₂ doivent également être régulées au même endroit au moyen d'un appareil de monitoring étalonné et bénéficiant de l'homologation CE.

La concentration en NO₂ dans le mélange inhalé doit être la plus faible possible. Si la concentration en NO₂ dépasse 0,5 ppm, la dose de NOXAP et/ou la FiO₂ doivent être réduites, après exclusion d'un éventuel dysfonctionnement du système d'administration.

Pour la sécurité du patient, il est nécessaire de configurer des alarmes appropriées pour le NOXAP (± 2 ppm par rapport à la dose prescrite), le NO₂ (maximum 0,5 ppm) et la FiO₂ ($\pm 0,05$).

En cas de variation inattendue de la concentration en NOXAP, le système d'administration doit être vérifié pour identifier un éventuel dysfonctionnement et l'analyseur doit être réétalonné.

La pression dans la bouteille de gaz contenant le NOXAP doit être contrôlée de manière à permettre le remplacement de la bouteille sans interruption ou modification du traitement. Une réserve de bouteilles de gaz doit également être prévue pour permettre le remplacement au moment voulu.

En cas de panne du système ou de coupure de courant, une alimentation électrique de secours par pile et un système de secours pour l'administration de monoxyde d'azote doivent être disponibles. L'alimentation électrique de l'équipement de monitoring doit être indépendante du fonctionnement du dispositif d'administration.

Le traitement au NOXAP doit être disponible pour la ventilation mécanique et manuelle, au cours du transport du patient et au cours de la réanimation. Le médecin doit pouvoir accéder à proximité de la tête du patient pour mettre en place un système d'administration de monoxyde d'azote de secours.

Limites d'exposition pour le personnel hospitalier

La limite maximale d'exposition (exposition moyenne) du personnel hospitalier au monoxyde d'azote a été fixée par la législation du travail et est de 25 ppm durant une période de 8 heures (30 mg/m³) et la limite correspondante pour le NO₂ est de 2 à 3 ppm (4 à 6 mg/m³) dans la majorité des pays européens. Lors de l'extrapolation de ces limites à des unités de soins intensifs au sein desquelles du NO en inhalation peut être administré durant une période de 24 heures, il est prudent de maintenir la concentration atmosphérique en NO₂ au-dessous de 1,5 ppm. Un monitoring continu de la concentration atmosphérique en NO₂ est obligatoire.

Monitoring de la formation de dioxyde d'azote

Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'O₂.

Le monoxyde d'azote, lorsqu'il réagit avec l'oxygène, donne naissance à du dioxyde d'azote (NO₂) en quantités variables en fonction des concentrations en NO et en O₂. Le NO₂ est un gaz toxique qui peut provoquer une réaction inflammatoire au niveau des voies respiratoires ; c'est la raison pour laquelle sa formation doit être suivie attentivement.

Immédiatement avant le début du traitement chez chaque patient, il est nécessaire de mettre en œuvre les procédures appropriées pour purger le système du NO₂. La concentration en NO₂ doit toujours demeurer aussi faible que possible et être en permanence < 0,5 ppm. Si la concentration en NO₂ est > 0,5 ppm, le système d'administration doit être vérifié pour identifier un éventuel dysfonctionnement, l'analyseur de NO₂ doit être réétalonné et, si possible, la concentration en NOXAP et/ou la FiO₂ doivent être diminuées.

Monitoring de la formation de méthémoglobine (MetHb)

Après inhalation, les dérivés finaux du monoxyde d'azote qui parviennent dans la circulation systémique sont principalement de la méthémoglobine et des nitrates. Les nitrates sont excrétés par voie urinaire et la méthémoglobine est réduite par la méthémoglobine réductase.

Les nouveaux-nés présentent un niveau d'activité de la MetHb réductase inférieur à celui des adultes ; par conséquent, les concentrations sanguines en méthémoglobine doivent être contrôlées. Le taux de MetHb doit être mesuré dans les 4 heures qui suivent l'instauration du traitement au NOXAP au moyen d'un analyseur qui distingue efficacement l'hémoglobine fœtale de la MetHb. Si la concentration en MetHb est > 2,5%, la dose de NOXAP doit être réduite. Si elle dépasse 5%, l'administration de monoxyde d'azote doit être interrompue et on évaluera la nécessité d'administrer des agents réducteurs tels que du bleu de méthylène. Bien qu'une augmentation importante du taux de MetHb soit peu fréquent dans la mesure où ce taux est faible lors du premier dosage, il est conseillé de répéter ensuite le dosage de la MetHb toutes les 12 à 24 heures.

4.3 Contre-indications

- Nouveaux-nés présentant une dépendance connue vis-à-vis d'un shunt sanguin droite-gauche ou souffrant d'un shunt gauche-droite important.
- Patients souffrant de déficience congénitale ou acquise en méthémoglobine réductase (MetHb réductase) ou en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions visant à éviter l'exposition lors de traitement par inhalation de NOXAP

- Respecter les procédures de travail standard lors de la préparation et de l'utilisation de NOXAP.
- Mettre en place des systèmes de capture sur les ventilateurs afin de recueillir l'air expiré par le patient.
- Prélever des échantillons d'air lors de la formation des thérapeutes à l'administration d'un traitement par inhalation de NO.
- On peut éventuellement fournir des systèmes d'alarme individuels portables qui alertent le personnel si les concentrations environnementales en NO ou en NO₂ augmentent au-delà des limites de sécurité professionnelle.

Précautions visant à éviter la vidange accidentelle des bouteilles de gaz et actions à entreprendre le cas échéant

Une fuite spontanée de monoxyde d'azote au départ d'une bouteille de gaz est très rare en raison des contrôles approfondis effectués dans les zones de remplissage. Un rejet accidentel peut survenir si la bouteille tombe de telle manière que le robinet est endommagé et qu'une fuite se produit. Il s'agit en principe d'un cas exceptionnel parce que le conditionnement des bouteilles de gaz et des robinets doit être conforme à la norme EN 962 relative à la protection et au test des robinets équipant les bouteilles de gaz.

Pour éviter ce problème :

- Le personnel hospitalier doit veiller en permanence à ce que les bouteilles de gaz soient entreposées verticalement et solidement fixées, de manière à éviter qu'elles ne tombent ou se renversent.
- Les bouteilles de gaz doivent être manipulées avec précaution, en évitant de les soumettre à des chocs violents ou de les laisser tomber brutalement.
- Ne déplacer les bouteilles de gaz qu'au moyen de véhicules et d'équipements de type et de taille appropriés pour cet usage.
- En cas de rejet accidentel, une fuite de NO gazeux peut être détectée par une coloration orange-brune caractéristique et une forte odeur douceâtre et métallique. Les mesures recommandées sont d'évacuer le local et d'ouvrir les fenêtres donnant sur l'extérieur.
- En cas de stockage dans un meuble ou un placard, un ventilateur avec évacuation directe à l'extérieur doit être installé afin de maintenir une pression négative dans la zone de stockage des bouteilles.
- L'installation de systèmes de monitoring du NO et du N₂ pour le monitoring continu des concentrations en NO et en N₂ dans les zones d'entreposage des bouteilles de gaz contenant du NO et dans les salles de soins respiratoires afin d'alerter le personnel en cas de rejet accidentel peut s'avérer utile. (L'azote gazeux peut déplacer l'air ambiant et réduire la concentration en oxygène dans l'environnement).

Formation préalable à l'administration du produit

Les membres du personnel des unités professionnelles spécialisées doivent être correctement formés aux *procédures de travail standard* concernant l'utilisation de systèmes d'administration de monoxyde d'azote avant administration.

Les principaux points à inclure dans la formation du personnel hospitalier sont les suivants :

- Connaissance de la méthode de mise en place de la configuration et des raccords entre la bouteille de NOXAP, l'équipement d'administration et l'équipement de ventilation assistée du patient.
- Aspects opérationnels
 - Consulter la liste de contrôle avant usage (une série de procédures à effectuer immédiatement avant le début du traitement sur chaque patient afin de s'assurer que le système fonctionne correctement et que le NO₂ a été évacué du système).
 - Configuration de l'appareillage pour l'administration de la concentration requise de monoxyde d'azote.
 - Configuration des limites maximale et minimale d'alarme de l'équipement de monitoring du NO, du NO₂ et de l'O₂.
 - Utilisation du système d'administration manuel de secours
 - Procédures correctes de remplacement de la bouteille de gaz et de purge du système
 - Alarmes de dysfonctionnement.
 - Etalonnage de l'équipement de monitoring du NO, du NO₂ et de l'O₂.
 - Procédures de vérification mensuelle du système.

Evaluation de la réponse au traitement

Parmi les nouveaux-nés nés à au moins 34 semaines de grossesse et souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxique associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension pulmonaire, une certaine proportion des patients traités par inhalation de NO ne répondent pas à ce traitement. La proportion de non-répondeurs varie entre 30 et 45%, en fonction des valeurs cliniques prédéfinies pour une réponse favorable. Les indicateurs de réponse classiques sont notamment une augmentation de 20% de l'indice d'oxygénation et/ou une réduction de 20% de la pression artérielle pulmonaire. On a décrit une moins bonne réponse en termes d'oxygénation chez les nouveaux-nés souffrant de syndrome d'aspiration de méconium. Par ailleurs, l'efficacité de l'administration de NO par inhalation chez les patients atteints de hernie diaphragmatique congénitale n'a pas été établie lors des essais cliniques.

Si la réponse clinique est considérée comme insuffisante après 4 à 6 heures d'administration de NOXAP, il convient d'envisager les possibilités suivantes :

- Si l'état du patient continue à se détériorer ou si l'on ne constate aucune amélioration, on envisagera le recours à un système de secours tel qu'une oxygénation par membrane extracorporelle, si une telle option est possible et est indiquée sur base de critères spécifiques préétablis. Un indice d'oxygénation (> 20) ou un gradient d'oxygène alvéolaire-artériel ($AaO_2 > 600$) qui demeurent élevés en permanence après 4 heures de traitement par inhalation de NO indiquent la nécessité d'instaurer de toute urgence un traitement par oxygénation extracorporelle. En cas d'absence de réponse à l'administration de NOXAP, le traitement doit être suspendu, mais ne peut pas être arrêté brutalement en raison du risque de provoquer une augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et/ou une détérioration de l'oxygénation du sang (PaO_2). Ces deux situations peuvent également survenir chez les nouveaux-nés qui ne présentent pas de réponse manifeste à un traitement au NOXAP. L'arrêt progressif de l'inhalation de monoxyde d'azote doit se faire avec prudence (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration : Sevrage).
- Dans le cas des patients qui doivent être transférés vers un autre établissement hospitalier, la fourniture de monoxyde d'azote doit être assurée au cours du transfert du patient afin d'éviter une détérioration de son état de santé consécutive à une interruption brutale du traitement au NOXAP.

Monitoring de la fonction ventriculaire

En cas de communication interventriculaire ou interauriculaire, l'inhalation de NOXAP engendre une augmentation du flux sanguin au niveau du shunt gauche-droit consécutive à l'effet vasodilatateur du monoxyde d'azote au niveau des poumons.

L'augmentation du débit sanguin pulmonaire chez les patients présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche peut mener à une insuffisance cardiaque et à l'apparition d'un œdème pulmonaire. Un monitoring attentif du débit cardiaque, de la pression auriculaire gauche ou de la pression capillaire pulmonaire est indispensable dans une telle situation. Il est par conséquent recommandé de procéder, avant l'administration monoxyde d'azote, à un cathétérisme de l'artère pulmonaire ou à un examen échocardiographique de l'hémodynamique centrale.

Monitoring de l'hémostase

Des tests sur animaux ont démontré que le NO est susceptible d'interagir avec l'hémostase et d'induire une augmentation du temps de saignement. Les données chez des sujets humains adultes sont contradictoires et on n'a pas observé d'augmentation de la fréquence de complications hémorragiques importantes lors des études randomisées et contrôlées portant sur des nouveaux-nés.

Un monitoring du temps de saignement est recommandé lors d'administration de NOXAP pendant plus de 24 heures à des patients qui présentent des anomalies numériques ou fonctionnelles des plaquettes, une déficience en certains facteurs de la coagulation ou qui sont sous traitement anticoagulant.

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

Oxygène : En présence d'oxygène, le monoxyde d'azote s'oxyde rapidement pour donner naissance à des dérivés toxiques pour l'épithélium des bronchioles et les membranes alvéolo-capillaires. Le dioxyde d'azote (NO₂) est le principal composé qui se forme et, au cours d'un traitement au monoxyde d'azote, la concentration en NO₂ doit être < 0,5 ppm pour une plage de dosage < 20 ppm de monoxyde d'azote. Si, à un moment donné, la concentration en NO₂ dépasse 1 ppm, la dose de monoxyde d'azote doit être immédiatement réduite. Se reporter aux informations relatives au monitoring du NO₂ à la rubrique 4.2.

Donneurs de NO : Les composés chimiques donneurs de monoxyde d'azote, notamment le nitroprussiate de sodium et la nitroglycérine, peuvent exercer un effet additif à celui de NOXAP en termes de risque de développement de méthémoglobinémie.

Il existe un risque accru de développement de méthémoglobinémie en cas d'administration concomitante de médicaments qui augmentent la concentration en méthémoglobine (par exemple nitrates d'alkyle, sulfamides et prilocaïne) et de monoxyde d'azote. Par conséquent, les médicaments qui augmentent le taux de méthémoglobine doivent être utilisés avec prudence lors d'un traitement par inhalation de monoxyde d'azote.

Des effets synergiques ont été signalés lors d'administration de vasoconstricteurs (almitrine, phényléphrine), de prostacyclines et d'inhibiteurs de la phosphodiesterase, sans augmentation des effets indésirables.

L'inhalation de monoxyde d'azote a été utilisée en association avec de la tolazoline, de la dopamine, de la dobutamine, de la noradrénaline, des stéroïdes et des surfactants sans qu'aucune interaction médicamenteuse ne soit observée.

Des études expérimentales suggèrent que le monoxyde d'azote, de même que le dioxyde d'azote, est susceptible de présenter une réaction chimique avec le surfactant et ses protéines, cela sans conséquence clinique démontrée.

Bien qu'il n'y ait pas eu d'études contrôlées, aucune interaction avec des aliments n'a été constatée lors des essais cliniques chez des patients sous administration ambulatoire prolongée.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les effets de l'administration de NOXAP chez la femme enceinte ne sont pas connus. Les études animales sont insuffisantes (voir rubrique 5.3). On peut toutefois s'attendre à des effets dommageables, puisque la méthémoglobine est considérée comme préjudiciable au fœtus et qu'il a été démontré que le monoxyde d'azote possède un potentiel génotoxique par induction d'altérations structurelles de l'ADN. Les risques potentiels pour l'être humain ne sont pas connus.

NOXAP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, par exemple pour assurer un support vital.

Allaitement

On ignore si le produit NOXAP passe dans le lait maternel humain. L'excrétion de NOXAP dans le lait n'a pas été étudiée chez les animaux. L'exposition passive au monoxyde d'azote pendant la grossesse et l'allaitement chez l'être humain doit être évitée.

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

Nourrissons et patients hospitalisés : Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables connues sont classées par systèmes d'organes. Une classification basée sur la fréquence est difficilement possible en raison de l'absence d'études structurées visant à déterminer ce point. Dans les cas où, sur base de la littérature, il était possible de réaliser une estimation raisonnable de la fréquence, celle-ci est indiquée dans le résumé ci-dessous.

Description des classes de fréquence : très fréquent ($> 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$), inconnu (impossible à estimer sur base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de sévérité

Affections hématologiques et du système lymphatique

Méthémoglobinémie : Le développement de méthémoglobinémie est dépendant de la dose et constitue une complication fréquente lors d'inhalation de NO à fortes concentrations. Une augmentation du taux de méthémoglobine engendre une hypoxie tissulaire.

La formation de méthémoglobine à une concentration supérieure à 5% est très rare pour des concentrations en monoxyde d'azote inhalé inférieures à 20 ppm ($< 1/10.000$).

Parmi la population pédiatrique, les nouveaux-nés présentent une moindre activité de la MetHb réductase et pourraient par conséquent courir un risque de développement de méthémoglobinémie.

Hémostase : Bien que les études précliniques portant sur le monoxyde d'azote administré à des animaux et in vitro aient démontré une inhibition de l'agrégation plaquettaire, les études cliniques chez l'être humain ont fourni des résultats contradictoires. Néanmoins, les études cliniques contrôlées réalisées n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le groupe témoin et le groupe traité en termes de complications hémorragiques.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Absence de réponse : Le taux de réponse insuffisante au traitement varie entre 30 à 45% des cas.

Formation de NO₂ : La réaction entre NO et O₂ pour donner naissance à du NO₂ est rapide en présence de fortes concentrations de NO, mais lente avec les concentrations utilisées pour le traitement par inhalation de monoxyde d'azote. Chez les animaux, des taux élevés de NO₂ (> 10 ppm) engendrent de l'œdème pulmonaire, des hémorragies alvéolaires, des modifications de l'activité du surfactant pulmonaire, une hyperplasie des cellules alvéolaires, une accumulation intrapulmonaire de fibrine, de neutrophiles et de macrophages et éventuellement la mort. En outre, l'inhalation de NO₂ pendant une période prolongée a été mise en relation avec une dégénérescence des cellules interstitielles pulmonaires et avec des altérations emphysémateuses modérées.

L'inhalation de 2 ppm de NO₂ chez l'être humain augmente la perméabilité alvéolaire et la réactivité des bronches.

On n'a pas observé d'élévation significative de la concentration en NO₂ pour des doses thérapeutiques faibles (< 20 ppm) de NO en inhalation, ni de signes de toxicité clinique du NO₂ au cours de la plupart des essais cliniques ; il s'agit d'une complication très rare ($< 1/10.000$). La concentration en NO₂ doit toujours demeurer aussi faible que possible et être en permanence $< 0,5$ ppm.

Effet rebond : Après un arrêt brutal du traitement par inhalation de monoxyde d'azote, les réactions rebond rapides sont très fréquentes ($> 1/10$), par exemple intensification de la vasoconstriction pulmonaire et hypoxémie, qui favorisent un collapsus cardio-pulmonaire.

La suppression du NO après inhalation prolongée est associée à une hypertension pulmonaire transitoire qui dure environ une heure, cela chez tous les patients.

Sur le plan clinique, on a observé que, après 10 à 30 heures de traitement par inhalation de monoxyde d'azote, un arrêt brutal du NO se traduit par des symptômes de rebond chez environ 75% des patients,

principalement des altérations des échanges gazeux s'accompagnant d'une diminution de la saturation en oxygène à des degrés variables. Chez un tiers d'entre eux, une instabilité hémodynamique s'installe. La réduction de la PaO₂ est plus marquée lors d'administration de concentrations en NO plus élevées. C'est la raison pour laquelle la réduction à 1 ppm de la quantité de monoxyde d'azote inhalée avant l'arrêt du traitement semble atténuer la réduction de la PaO₂.

Effets indésirables à long terme : Aucune des études contrôlées réalisées n'a apporté une quelconque preuve de réactions indésirables vis-à-vis du traitement nécessitant une nouvelle hospitalisation ou un séjour dans des services médicaux spécialisés ou se traduisant par une maladie pulmonaire ou par des séquelles neurologiques.

4.9 Surdosage

Un surdosage de NOXAP se manifeste par une augmentation des taux de méthémoglobine et de NO₂.

- **« Symptômes et traitement »**

Des taux élevés de NO₂ peuvent provoquer des lésions pulmonaires aiguës.

Une augmentation du taux de méthémoglobine diminue la capacité de transport de l'oxygène dans le courant circulatoire. Lors des études cliniques, des taux de NO₂ > 3 ppm ou des taux de méthémoglobine > 7% ont été traités par une diminution de la dose de monoxyde d'azote inhalé ou par interruption de son administration.

Une méthémoglobinémie qui ne répond pas à une réduction de dose ou à une interruption du traitement peut être traitée par administration intraveineuse de vitamine C, de bleu de méthylène ou par une transfusion sanguine, en fonction de la situation clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits destinés au système respiratoire.

Code ATC : R07AX01

- **Mécanisme d'action**

Le monoxyde d'azote est une substance naturellement produite par un grand nombre de cellules au sein de l'organisme.

Il relâche les fibres musculaires lisses des parois vasculaires par liaison à la portion hème de la guanylate cyclase du cytosol, activation de la guanylate cyclase et augmentation de la concentration intracellulaire en guanosine 3',5'-monophosphate cyclique, laquelle engendre à son tour une vasodilatation. L'inhalation de monoxyde d'azote provoque une vasodilatation pulmonaire.

- **Effets pharmacodynamiques**

L'intérêt thérapeutique du monoxyde d'azote en inhalation provient de ce qu'il induit une vasodilatation pulmonaire sélective avec un minimum d'effets cardio-vasculaires systémiques. La vasodilatation pulmonaire sélective engendrée par le monoxyde d'azote est la conséquence de son inactivation rapide par réaction avec les groupes hème. La demi-vie moyenne du NO in vivo n'est que de quelques secondes.

Le monoxyde d'azote augmente la pression partielle artérielle en oxygène (PaO₂) en dilatant les vaisseaux pulmonaires dans les zones les mieux ventilées des poumons, ce qui produit une redistribution du débit sanguin pulmonaire des régions à faible indice de ventilation/perfusion (V/Q) vers les régions où cet indice est normal. Des études montrent que ses effets pharmacodynamiques apparaissent au niveau des poumons à des concentrations aussi faibles que 1 ppm dans les voies respiratoires.

- **Efficacité et sécurité**

Des essais cliniques ont confirmé la capacité du monoxyde d'azote en inhalation à réduire la résistance vasculaire pulmonaire et à augmenter l'oxygénation en présence de divers processus pathologiques. L'efficacité du monoxyde d'azote en inhalation a été étudiée chez les nouveaux-nés souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxique de différentes étiologies. Dans le cas de nouveaux-nés atteints d'hypertension pulmonaire persistante, l'inhalation de NO améliore l'oxygénation et diminue le risque de devoir recourir à une oxygénation via une membrane extracorporelle. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés montre que, chez des nourrissons atteints d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né mais ne présentant pas de hernie diaphragmatique congénitale (n=548), l'inhalation de NO réduit la nécessité d'une oxygénation extracorporelle (risque relatif : 0,73 ; IC 95% : 0,60 à 0,90) et améliore l'oxygénation (PaO₂ d'une moyenne de 53,3 mm Hg ; IC 95% : 44,8 à 61,4 ; indice d'oxygénation d'une moyenne de -12,2 ; IC 95% : -14,1 à -9,9). Chez des nouveaux-nés atteints d'insuffisance respiratoire hypoxique, selon une méta-analyse (n=989), l'inhalation de NO améliore la PaO₂ avec une différence de 46,4 Torr par rapport à des témoins (IC 95% : 34,2 à 58,5) et diminue de manière significative l'indice d'oxygénation, de 10,7 par rapport à des témoins (IC 95% : -14,1 à -7,4). L'incidence de mortalité ou de nécessité de recourir à une oxygénation via une membrane extracorporelle (ECMO) se trouvait significativement réduite par le traitement par inhalation de NO, risque relatif : 0,72 par rapport aux témoins (IC 95% : 0,6 à 0,87). On n'a pas constaté d'augmentation des complications liées à l'utilisation de NO en inhalation dans aucune des deux méta-analyses.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du monoxyde d'azote a été étudiée chez l'adulte.

Au cours de la procédure de dilution qui précède son administration, le monoxyde d'azote réagit chimiquement avec l'oxygène pour donner naissance à du dioxyde d'azote, une substance toxique pour l'organisme.

Le monoxyde d'azote est absorbé par voie systémique après son inhalation. La majeure partie traverse le réseau capillaire pulmonaire, où il se combine avec l'hémoglobine, laquelle est saturée en oxygène à 60 - 100%. A ce niveau de saturation en oxygène, le monoxyde d'azote se combine principalement à l'oxyhémoglobine pour former de la méthémoglobine et des nitrates. En présence d'un faible niveau de saturation en oxygène, le monoxyde d'azote peut se combiner à la désoxyhémoglobine pour former transitoirement de la nitrosylhémoglobine, laquelle se transforme en oxydes d'azote et en méthémoglobine lorsqu'elle est exposée à l'oxygène. Au sein du système pulmonaire, le monoxyde d'azote peut se combiner à l'oxygène et à de l'eau pour donner naissance à du dioxyde d'azote et à des nitrates, qui interagissent avec l'oxyhémoglobine pour produire de la méthémoglobine et des nitrates. Par conséquent, les produits finaux du monoxyde d'azote qui parviennent dans la circulation systémique sont principalement de la méthémoglobine et des nitrates.

La formation de méthémoglobine dépend du temps d'exposition et de la concentration en monoxyde d'azote. La concentration en méthémoglobine augmente au cours des 8 premières heures de traitement par inhalation de monoxyde d'azote. Des taux de méthémoglobine > 7% ont été observés chez des patients ayant reçu de fortes doses de NO (80 ppm).

Les nitrates ont été identifiés comme le métabolite prédominant du monoxyde d'azote excrété dans les urines et représentent plus de 70% de la dose de monoxyde d'azote inhalée. Le rein élimine les nitrates plasmatiques à une vitesse similaire à la vitesse de filtration glomérulaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études de toxicité de *dose unique* chez des rongeurs indiquent que la dose létale se situe aux alentours de 300 ppm de monoxyde d'azote ou au-delà.

Des études de toxicité de *doses répétées* montrent que les rongeurs sont capables de survivre à l'exposition au monoxyde d'azote à des concentrations persistantes se situant aux alentours de 250 ppm. Le décès est consécutif à une anoxie due au taux élevé de méthémoglobine.

On peut déduire des études réalisées chez le chien que la concentration létale se situe aux alentours de 640 ppm de NO pour 4 heures d'exposition, tandis que l'exposition à 320 ppm de NO n'est pas létale.

Des taux de méthémoglobine supérieurs à 30% ont été constatés chez les animaux morts suite à l'exposition au NO. La récupération de la méthémoglobinémie est rapide ; on a constaté une guérison complète en moins de 24 heures. A une concentration de 80 ppm de NO administré pendant 3 heures, on n'a pas observé d'augmentation de la méthémoglobine chez le mouton.

Dans les tissus biologiques, le monoxyde d'azote peut réagir avec le peroxyde (O_2^-) pour donner naissance à du peroxyde nitrosé ($^-\text{OONO}$), une substance instable susceptible d'endommager les tissus par le biais de réactions d'oxydo-réduction ultérieures.

En outre, le monoxyde d'azote présente une affinité vis-à-vis des métalloprotéines et pourrait également réagir avec les groupes sulfhydryle (-SH) des protéines pour former des dérivés nitrosyle. L'importance clinique de la réactivité chimique du monoxyde d'azote dans les tissus n'est pas connue.

Temps de saignement : Lors d'une étude portant sur des lapins et des sujets humains en bonne santé, on a constaté que l'inhalation de monoxyde d'azote multiplie par deux environ le temps de saignement.

Il n'y a pas eu d'études de toxicité sur la reproduction et de carcinogénicité.

Mutagenicité et génotoxicité : Divers tests précliniques de génotoxicité portant sur le monoxyde d'azote ont indiqué un potentiel génotoxique. Cette toxicité est partiellement associée au peroxyde nitrosé. Bien que des dommages à l'ADN n'aient pas été démontrés dans des cellules humaines après exposition in vivo, les études précliniques in vitro et in vivo (bactéries et souris) ont mis en évidence des altérations chromosomiques induites par le NO. Celles-ci pourraient être liées à la formation de nitrosamines mutagènes, à des altérations de l'ADN ou à une perturbation des mécanismes de réparation de l'ADN. La signification de ces observations dans le cadre de l'utilisation clinique chez les nouveaux-nés n'est pas connue, de même que les effets potentiels sur les cellules germinales.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Azote.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Les équipements/dispositifs ne peuvent pas être administrés simultanément : butylcaoutchouc, polyamide et polyuréthane.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Respecter toutes les règles applicables à la manipulation de récipients sous pression :

Conserver dans la bouteille de gaz d'origine.

Ne pas transvaser le contenu de la bouteille de gaz d'origine dans une autre bouteille de gaz. Les bouteilles doivent être entreposées verticalement dans des locaux bien ventilés.

Les bouteilles doivent être protégées de tout risque de choc ou de chute, des matériaux oxydants ou inflammables, de l'humidité, des sources de chaleur ou d'ignition.

L'installation d'un système de canalisations de monoxyde d'azote avec un système de distribution de bouteilles, un réseau fixe ou des prises murales est interdite.

Conservation au sein de la pharmacie hospitalière

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un local exclusivement réservé à l'entreposage de gaz médicaux, bien ventilé, propre et fermé à clé. Ce local de stockage doit inclure un emplacement spécifique réservé à l'entreposage des bouteilles de monoxyde d'azote gazeux.

Conservation au sein du service médical

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un local disposant d'un équipement approprié permettant de les entreposer en position verticale.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

NOXAP est conservé dans des bouteilles de gaz à haute pression en aluminium ou en aluminium avec une couche externe d'élastomères. Les robinets qui ferment les bouteilles de gaz sont en acier inoxydable. Les tailles de conditionnements des bouteilles de gaz sont de 5 litres, 10 litres, 20 litres et 40 litres.

NOXAP est conditionné dans ces bouteilles de gaz sous forme gazeuse sous une pression de 200 bars.

<i>Conditionnements (litres)</i>	<i>Pression de remplissage (bars)</i>	<i>Quantité en litres de mélange à 800 ppm NO/N₂</i>	<i>Quantité en m³ de mélange à 800 ppm NO/N₂</i>
5	200	945	0,945
10	200	1890	1,890
20	200	3780	3,780
40	200	7560	7,560

Le code couleur de la bouteille est une ogive bleu turquoise sur un corps blanc.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions générales

Tous les membres du personnel amenés à manipuler des bouteilles de gaz contenant du NOXAP doivent avoir une connaissance suffisante des propriétés de ce gaz, des précautions requises, des mesures à prendre en cas d'urgence et des procédures de travail correctes pour son installation.

Transport des bouteilles de gaz

Les bouteilles de gaz doivent être transportées au moyen d'un équipement approprié afin de les protéger contre tout risque de choc ou de chute. Lorsque des patients sous traitement au NOXAP doivent être transférés vers un autre établissement hospitalier ou d'un service à un autre au sein du même hôpital, les bouteilles de gaz doivent être séparées et correctement fixées de manière à les maintenir en position verticale et à éviter tout risque de chute ou de variations inopportunes dans l'administration du médicament. On veillera tout particulièrement à la fixation du régulateur de pression afin d'éviter tout risque de bris accidentel.

Préparation avant utilisation

- Les robinets des bouteilles de gaz doivent être ouverts lentement.
- Les robinets des bouteilles de gaz ou de tout équipement annexe ne doivent jamais être lubrifiés et doivent toujours être exempts d'huile ou de graisse.
- Lors du raccordement de l'équipement aux bouteilles de gaz, ne jamais exercer une force excessive.

Utilisation des bouteilles de gaz

Pour éviter tout incident, respecter en permanence les instructions suivantes :

- Manipuler les bouteilles de gaz avec précaution ; éviter de les soumettre à des chocs brutaux ou de les laisser tomber.
- Toujours utiliser un chariot de type et de taille appropriés pour le transport des bouteilles de gaz.
- Les gaz médicaux ne peuvent être utilisés qu'à des fins médicales.
- Toujours s'assurer que le matériel est en bon état avant utilisation.
- Si la pression est inférieure à 10 bars, ne pas utiliser la bouteille de gaz.
- Ne pas utiliser la bouteille de gaz si son robinet n'est pas protégé par un capuchon ou un bouchon.
- Ne pas ouvrir brutalement le robinet.
- Ne pas tenter de réparer un robinet défectueux.
- Utiliser un raccord spécifique, ainsi qu'un régulateur de pression supportant une pression équivalent à au moins 1,5 fois la pression maximale de fonctionnement de la bouteille de gaz.
- Pour éviter tout risque d'inhalation de NO₂, purger le régulateur de pression avec un mélange d'azote/monoxyde d'azote avant chaque nouvelle utilisation.
- Ne pas manipuler le régulateur de pression avec une pince ou des tenailles car cela risquerait d'endommager le joint.
- Lors de son utilisation, la bouteille de gaz doit être solidement fixée dans un support adapté à ce type de bouteille de gaz afin d'éviter toute chute accidentelle.
- Libérer le gaz rejeté à l'extérieur. Il est conseillé d'assurer en permanence une possibilité de ventilation suffisante pour permettre l'évacuation du gaz en cas d'accident ou de fuite intempestive.
- Il est interdit de fumer ou d'amener des sources d'ignition dans la zone d'entreposage des bouteilles de gaz ou à proximité des ouvertures de ventilation des tuyaux.
- Après usage, fermer les robinets des bouteilles de gaz avec une force modérée et libérer la pression résiduelle dans le régulateur.
- Veiller à ce que le robinet de la bouteille de gaz soit fermé en permanence lorsque celle-ci n'est pas utilisée.

Compatibilité

L'ensemble de l'équipement utilisé pour l'administration de monoxyde d'azote, y compris les tuyaux, raccords et circuits, doit être fabriqué dans des matériaux compatibles avec ce gaz. En ce qui concerne le risque de corrosion, le système d'alimentation peut être divisé en deux zones : 1) du robinet de la bouteille de gaz à l'humidificateur (gaz sec) et 2) de l'humidificateur à l'orifice de ventilation (gaz humide susceptible de contenir du NO₂). Il a été démontré que la plupart des matériaux peuvent être utilisés avec des mélanges à base de NO secs. Néanmoins, la présence de dioxyde d'azote et d'humidité donne naissance à une atmosphère corrosive. Le seul matériau métallique recommandé est l'acier inoxydable. Le polyéthylène (PE) et le polypropylène (PP) sont deux polymères parmi d'autres qui ont été testés et peuvent être utilisés dans des systèmes d'administration de monoxyde d'azote. Le polytrifluorochloréthylène, le copolymère hexafluoropropène-vinylidène et le polytétrafluoréthylène ont été utilisés avec du monoxyde d'azote pur et avec d'autres gaz corrosifs et sont considérés comme inertes.

Instructions d'élimination des bouteilles de gaz

- Ne pas jeter les bouteilles de gaz vides. Les ramener immédiatement dans un site d'entreposage de bouteilles vide ou un lieu de stockage approprié en attendant leur collecte par le fournisseur.

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

Air Products N.V.
Chaussée de Wavre 1789
1160 Bruxelles
Belgique

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

BE355643

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

10 DATE DE MISE À JOUR/DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Octobre 2009 – 12/2009