

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neophyr 225 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé
[Neophyr 450 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé]
[Neophyr 1000 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Monoxyde d'azote 225 ppm mol/mol.
[Monoxyde d'azote 450 ppm mol/mol.]
[Monoxyde d'azote 1000 ppm mol/mol.]

Pour le monoxyde d'azote (NO) 225 ppm mol/mol
Monoxyde d'azote (NO) 0,225 ml dans
Azote (N₂) 999,775 ml.

[Pour le monoxyde d'azote (NO) 450 ppm mol/mol
Monoxyde d'azote (NO) 0,450 ml dans
Azote (N₂) 999,55 ml.]

[Pour le monoxyde d'azote (NO) 1000 ppm mol/mol
Monoxyde d'azote (NO) 1 ml dans
Azote (N₂) 999 ml.]

Une bouteille de gaz de 2 litres remplie jusqu'à 150 bars fournit 300 l de gaz sous une pression de 1 bar à 15 °C.

Une bouteille de gaz de 2 litres remplie jusqu'à 200 bars fournit 400 l de gaz sous une pression de 1 bar à 15 °C.

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie jusqu'à 150 bars fournit 1500 l de gaz sous une pression de 1 bar à 15 °C.

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie jusqu'à 200 bars fournit 2000 l de gaz sous une pression de 1 bar à 15 °C.

Une bouteille de gaz de 20 litres remplie jusqu'à 200 bars fournit 4000 l 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 médicinal comprimé.
Gaz incolore et inodore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Neophyr, en association avec une ventilation assistée et d'autres traitements adaptés, est indiqué :

- pour le traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel ≥ 34 semaines présentant une détresse respiratoire hypoxémiant associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension pulmonaire, dans le but d'améliorer l'oxygénation et d'éviter le recours à une oxygénation par membrane extracorporelle.
- pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire périopératoire dans le cadre de la chirurgie cardiaque chez l'adulte et chez les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, dans le but de diminuer de manière sélective la pression artérielle pulmonaire et d'améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN)

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

La prescription doit être limitée aux services de néonatalogie dans lesquels une formation adaptée à l'utilisation d'un système d'administration de monoxyde d'azote est assurée. Neophyr doit être administré uniquement sur prescription d'un spécialiste en néonatalogie.

Neophyr doit être utilisé chez des nourrissons sous ventilation dont on s'attend à ce qu'ils nécessitent une assistance respiratoire pendant plus de 24 heures. Neophyr doit être utilisé uniquement après optimisation de l'assistance respiratoire. Ceci suppose un réglage pressions/volume courant optimal et l'optimisation du recrutement alvéolaire (surfactant, ventilation haute fréquence et ventilation avec pression positive en fin d'expiration).

Hypertension artérielle pulmonaire dans le cadre de la chirurgie cardiaque

Toute prescription de monoxyde d'azote doit être supervisée par un médecin expérimenté en anesthésie-réanimation et soins intensifs dans le domaine de la chirurgie cardio-thoracique. La prescription doit être limitée aux services de réanimation et soins intensifs cardio-thoraciques dans lesquels une formation adaptée à l'utilisation d'un système d'administration de monoxyde d'azote est assurée. Neophyr doit être administré uniquement sur prescription d'un anesthésiste ou d'un spécialiste en soins intensifs.

Posologie

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

En raison du risque potentiel de formation de NO₂, un monitoring continu du NO₂ doit être assuré.

Syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN)

Nouveau-nés d'âge gestationnel ≥ 34 semaines : la dose maximale recommandée de Neophyr est de 20 ppm et cette dose ne doit pas être dépassée. La dose sera progressivement réduite à 5 ppm ou moins dès que possible au cours des premières 4 à 24 heures de traitement, 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 à la dose de 5 ppm 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 % (FiO₂ < 0,60).

Le traitement peut se poursuivre pendant 96 heures ou jusqu'à restauration de la désaturation en oxygène et jusqu'à ce que le patient soit prêt à supporter un arrêt progressif du traitement par Neophyr. La durée du traitement doit être limitée au 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.

Sevrage

Une tentative de sevrage de Neophyr sera envisagée dès que la nécessité d'une assistance respiratoire diminue ou après 96 heures de traitement. La dose sera alors réduite à 1 ppm pendant 30 minutes à une heure. Si l'oxygénation se maintient à la dose de 1 ppm de Neophyr, la FiO₂ sera augmentée de 10 % et Neophyr sera interrompu en surveillant étroitement le nouveau-né pour d'éventuels signes d'hypoxémie. Si l'oxygénation sanguine se dégrade de plus de 20 %, on reprendra le traitement par Neophyr à la dose de 5 ppm et l'interruption du traitement par Neophyr ne sera réenvisagée qu'après 12 à 24 heures. Si le sevrage de Neophyr est impossible après 4 jours de traitement, il convient d'entreprendre des investigations complémentaires à la recherche d'une pathologie intercurrente.

Hypertension artérielle pulmonaire dans le cadre de la chirurgie cardiaque

Neophyr doit être utilisé uniquement après optimisation des moyens thérapeutiques conventionnels. Neophyr doit être administré sous surveillance étroite de l'état hémodynamique et de l'oxygénation sanguine du patient.

Nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans

La dose initiale préconisée dans cette tranche d'âge est de 10 ppm (parties par million) de gaz inhalé. Si l'effet clinique obtenu n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 20 ppm. Il convient d'administrer la dose minimale efficace en essayant, si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique le permettent, de diminuer la dose jusqu'à 5 ppm.

Les données cliniques disponibles permettant d'étayer cette dose dans la tranche d'âge de 12 à 17 ans sont limitées.

Adultes

La dose initiale préconisée chez l'adulte est de 20 ppm (parties par million) de gaz inhalé. Si l'effet clinique obtenu n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 40 ppm. Il convient d'administrer la dose minimale efficace en essayant, si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique le permettent, de diminuer la dose jusqu'à 5 ppm.

Les effets du monoxyde d'azote inhalé sont rapides : la baisse de la pression artérielle pulmonaire et l'amélioration de l'oxygénation sont observées dans les 5 à 20 minutes qui suivent. En cas de réponse insuffisante, la dose peut être augmentée après un minimum de 10 minutes.

On envisagera l'arrêt du traitement si l'on ne constate pas d'effet physiologique satisfaisant après une durée de traitement de 30 minutes.

Le traitement peut être instauré à tout moment en périopératoire afin de diminuer la pression vasculaire pulmonaire.

Lors des études cliniques, le traitement débutait souvent avant l'arrêt de la circulation extracorporelle.

Le monoxyde d'azote inhalé a été administré pendant des périodes allant jusqu'à 7 jours au maximum en périopératoire mais les durées de traitement usuelles sont de 24 à 48 heures.

Sevrage

Les tentatives de sevrage de Neophyr doivent débuter dès que l'état hémodynamique est stabilisé et de façon conjointe avec la suppression de l'assistance respiratoire et des traitements inotropes. Le traitement par monoxyde d'azote inhalé doit être interrompu de manière progressive et par étapes. L'administration sera diminuée graduellement jusqu'à la dose de 1 ppm, qui sera maintenue pendant 30 minutes sous étroite surveillance de la pression systémique et de la pression centrale

Résumé des caractéristiques du produit
avant son interruption.

Le sevrage doit être tenté au moins toutes les 12 heures lorsque l'état clinique du patient est stable à une faible dose de Neophyr.

Un sevrage trop rapide du traitement au monoxyde d'azote inhalé entraîne un risque d'effet rebond se traduisant par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire conduisant à une déstabilisation de l'état hémodynamique.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières :

Il n'existe aucune information significative 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 ou les patients gériatriques. Dès lors, la prudence est de rigueur chez ces populations.

La sécurité et l'efficacité du monoxyde d'azote en inhalation nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines n'ont pas été établies, aussi aucune recommandation ou posologie ne peut être préconisée.

Mode d'administration

Pour inhalation.

Les modalités d'administration de Neophyr 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 lorsqu'elle entre 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.

Le système d'administration doit délivrer une concentration constante de Neophyr inhalable, indépendamment de l'équipement de ventilation et de la modalité de ventilation utilisés.

Pour éviter des erreurs de dosage, la concentration de Neophyr 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 1 ppm, la dose de Neophyr et/ou la FiO₂ doivent être réduites après avoir exclu tout dysfonctionnement potentiel du système d'administration.

Pour la sécurité du patient, il est nécessaire de configurer des alarmes appropriées pour le Neophyr (NO ± 2 ppm de la dose prescrite), le NO₂ (maximum 1 ppm) et la FiO₂ (± 0,05 : la fraction d'oxygène inhalée ne doit pas varier de plus de 5 %).

En cas de variation inattendue de la concentration en Neophyr, référez-vous au mode d'emploi du dispositif d'administration.

La pression dans la bouteille de gaz contenant le Neophyr 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.

Un système de secours pour le dispositif d'administration doit être en place, soit comme dispositif

Résumé des caractéristiques du produit

externe, soit comme dispositif intégré. Les instructions d'utilisation de l'appareil doivent être suivies. Le traitement par Neophyr doit être disponible pour la ventilation mécanique et manuelle, au cours du transport du patient et au cours de la réanimation. Le médecin doit disposer d'un système d'administration de monoxyde d'azote de secours.

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.

L'oxyde 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 (inférieure à 0,5 ppm). Si la concentration en NO₂ est > 0,5 ppm, le système d'administration doit être vérifié selon le mode d'emploi du dispositif.

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 principalement excrétés par voie urinaire et la méthémoglobine est réduite par la méthémoglobine réductase.

Les nouveau-nés et les nourrissons 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 l'heure qui suit l'instauration du traitement au Neophyr au moyen d'un analyseur qui distingue efficacement l'hémoglobine fœtale de la MetHb. Si la MetHb est > 2,5 %, la dose de Neophyr doit être réduite et on évaluera la nécessité d'administrer des agents réducteurs comme le bleu de méthylène. Bien qu'une augmentation importante du taux de MetHb soit peu fréquente 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.

Dans le cadre de la chirurgie cardiaque chez des patients adultes, le taux de méthémoglobine doit être mesuré dans l'heure qui suit le début du traitement par Neophyr. Si la fraction de méthémoglobine augmente jusqu'à un niveau susceptible de compromettre l'oxygénation tissulaire, la dose de Neophyr doit être diminuée et l'administration d'un agent réducteur tel que le bleu de méthylène doit être envisagée.

Limites d'exposition pour le personnel hospitalier

Les limites maximales d'exposition (exposition moyenne) du personnel hospitalier au monoxyde d'azote et au dioxyde d'azote ont été fixées par la législation du travail.

Un monitoring de la concentration atmosphérique en NO₂, selon les règles de sécurité nationales, est obligatoire.

Formation à l'administration

Le personnel hospitalier doit être formé conformément au mode d'emploi du dispositif d'administration.

4.3 Contre-indications

Résumé des caractéristiques du produit

- Nouveau-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 mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

- Respecter les procédures de travail standard lors de la préparation et de l'utilisation de Neophyr.
- 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 de NO ou de 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. 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 d'un véhicule et d'équipement 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 actions 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).

Evaluation de la réponse au traitement

Parmi les nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 34 semaines présentant une détresse respiratoire hypoxémiante 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. Chez les nourrissons, on a constaté une moins bonne réponse en termes d'oxygénation chez les nouveau-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 Neophyr, il convient d'envisager les possibilités suivantes :

- Si l'état du patient continue à se détériorer ou si l'on ne constate aucune amélioration, la situation ayant été définie par des critères préétablis, on envisagera le recours à un système de secours tel qu'une oxygénation extracorporelle, si une telle option est indiquée et est possible. Un indice d'oxygénation qui demeure élevé en permanence (> 20) ou un gradient d'oxygène alvéolaire-artériel ($AaO_2 > 600$) après 4 heures de traitement au NO en inhalation indique la nécessité d'instaurer de toute urgence un traitement par oxygénation extracorporelle.
- En cas d'absence de réponse à l'administration de Neophyr, 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 nouveau-nés qui ne présentent pas de réponse manifeste à un traitement au Neophyr. 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 Neophyr.

Monitoring de la fonction ventriculaire

En ce qui concerne la communication interventriculaire ou interauriculaire, l'inhalation de Neophyr engendre une augmentation 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.

Le monoxyde d'azote inhalé doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une malformation cardiaque multiple, chez qui une pression artérielle élevée au niveau de l'artère pulmonaire est importante pour le maintien de la circulation.

Le monoxyde d'azote inhalé doit également être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est altérée et la pression capillaire pulmonaire (PCP) de base est élevée car ils peuvent présenter un risque accru de développer une insuffisance cardiaque (par exemple œdème pulmonaire).

Pour identifier les candidats à une transplantation cardiaque parmi les patients souffrant de cardiomyopathie dilatée, un vasodilatateur intraveineux et un traitement inotrope contribuent à une meilleure compliance ventriculaire et empêchent une élévation supplémentaire des pressions de remplissage du cœur gauche suite à un retour veineux pulmonaire plus important.

Monitoring de l'hémostase

Des tests 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 nouveau-nés.

Un monitoring du temps de saignement est recommandé lors d'administration de Neophyr 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.

Interruption du traitement

L'administration de Neophyr ne doit pas être interrompue brutalement en raison du risque d'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et/ou de la diminution de l'oxygénation artérielle (PaO₂). 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 suite à l'administration de Neophyr. Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être effectué avec précaution. En cas de transfert de patients traités par monoxyde d'azote inhalé vers un autre centre de soins, il conviendra de s'assurer du maintien d'une administration continue de monoxyde d'azote inhalé durant le transport. Le médecin doit avoir accès à un système de secours pour administration du monoxyde d'azote au chevet du patient.

Formation de méthémoglobine

Une proportion importante du monoxyde d'azote administré par inhalation est absorbée par voie systémique. Les composés terminaux du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont principalement la méthémoglobine et les nitrates. La concentration en méthémoglobine dans le sang doit être surveillée (voir rubrique 4.2).

Formation de NO₂

NO₂ se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et O₂, et le monoxyde d'azote peut ainsi provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies respiratoires. La dose de monoxyde d'azote administrée devra être réduite si la concentration de dioxyde d'azote dépasse 0,5 ppm.

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Des cas d'œdème pulmonaire menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'utilisation de monoxyde d'azote chez des patients atteints de maladie veino-occlusive pulmonaire. Par conséquent, la possibilité d'une maladie veino-occlusive doit être soigneusement évaluée si des signes d'œdème pulmonaire apparaissent après l'administration de monoxyde d'azote chez des patients présentant une hypertension pulmonaire. Si la maladie est confirmée, le traitement doit être interrompu.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Sur la base des données disponibles, une interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'insuffisance respiratoire ne peut être exclue.

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 peut provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies respiratoires. Il existe également des données chez l'animal qui suggèrent une sensibilité accrue aux infections des voies respiratoires lors d'exposition à de faibles concentrations de NO₂. Au cours du traitement au monoxyde d'azote, la concentration en NO₂ doit être < 0,5 ppm pour un intervalle posologique < 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 Neophyr en termes de risque de développement de méthémoglobinémie.

Inducteurs de la méthémoglobine : 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

Résumé des caractéristiques du produit

monoxyde d'azote. Par conséquent, les médicaments qui augmentent le taux de méthémoglobine doivent être utilisés avec prudence lors d'un traitement au monoxyde d'azote inhalé.

La prilocaïne, qu'elle soit administrée en préparations orales, parentérales ou topiques, peut entraîner une méthémoglobinémie. La prudence est de mise lorsque Neophyr est administré de façon concomitante avec des médicaments contenant de la prilocaïne.

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.

Le monoxyde d'azote inhalé a été utilisé en association avec de la tolazoline, de la dopamine, de la dobutamine, des stéroïdes, des surfactants et une ventilation à haute fréquence 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.

L'utilisation concomitante avec d'autres vasodilatateurs (par exemple sildénafil) n'a pas fait l'objet d'études approfondies. Les données disponibles semblent indiquer des effets additifs sur la circulation pulmonaire, la pression artérielle pulmonaire et les performances du ventricule droit. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante du monoxyde d'azote inhalé avec d'autres vasodilatateurs agissant sur la GMPc et l'AMPc.

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 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'étude spécifique sur la fécondité.

Grossesse

Les effets de l'administration de Neophyr chez la femme enceinte ne sont pas connus. Les études animales sont insuffisantes (voir rubrique 5.3).

Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu.

Neophyr 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 Neophyr passe dans le lait maternel humain. L'excrétion de Neophyr dans le lait n'a pas été étudiée chez les animaux. L'exposition de la femme au monoxyde d'azote pendant l'allaitement 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

Résumé du profil de sécurité

L'interruption brutale de l'administration de monoxyde d'azote inhalé peut provoquer un effet

Résumé des caractéristiques du produit

rebond à l'origine d'une diminution de l'oxygénation et d'une augmentation de la pression artérielle systémique ayant pour conséquence une chute tensionnelle. L'effet rebond est l'effet indésirable qui survient le plus fréquemment lors de l'utilisation clinique de Neophyr. Il peut être observé aussi bien en début qu'en fin de traitement.

Dans une étude clinique (NINOS), l'incidence et la sévérité des événements suivants - hémorragie intracrânienne, hémorragie de niveau IV, leucomalacie périventriculaire, infarctus cérébral, convulsions nécessitant un traitement anticonvulsivant, hémorragie intra-pulmonaire ou hémorragie gastro-intestinale - étaient similaires parmi les différents groupes traités.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés sont issus de l'étude CINRGI, des données scientifiques disponibles dans le domaine public et des données de pharmacovigilance depuis la commercialisation (le tableau ci-après reprend les effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients recevant du monoxyde d'azote inhalé dans le cadre de l'étude CINRGI). Les effets indésirables sont cités selon la convention MedDRA en matière de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	-	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	-	-
Affections du système nerveux	-		Maux de tête*
Affections vasculaires	Hypotension	-	Pression artérielle pulmonaire élevée** Hypotension**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Atélectase	-	-
Affections hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie		
Investigations			Elévation de la méthémoglobine Hypoxémie**

* Données de pharmacovigilance, symptômes rapportés depuis la commercialisation chez le personnel soignant exposé accidentellement

**Données de pharmacovigilance, effets liés au sevrage brutal du monoxyde d'azote inhalé et aux erreurs de dosage liées au système d'administration. Un effet rebond rapide se manifestant notamment par une vasoconstriction pulmonaire est observé après interruption brutale d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé et peut être à l'origine d'un collapsus cardiovasculaire.

Description de certains effets indésirables spécifiques

Le traitement par le monoxyde d'azote inhalé peut entraîner une méthémoglobinémie.

Résumé des caractéristiques du produit

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage de Neophyr entraîne une augmentation des taux de méthémoglobine et de NO₂. Une concentration élevée de NO₂ peut provoquer des lésions pulmonaires aiguës. Une augmentation de la méthémoglobinémie diminue la capacité de transport de l'oxygène par la circulation sanguine. Lors des études cliniques, la détection d'une concentration de NO₂ > 3 ppm ou la survenue d'une méthémoglobinémie > 7 % ont évolué favorablement après la réduction de la dose du NOi ou son interruption.

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.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits destinés au système respiratoire, code ATC : R07AX01.

Le monoxyde d'azote est un composé produit par de nombreuses cellules de l'organisme. Il induit la relaxation des muscles lisses vasculaires en se liant à la portion hémique de la guanylate-cyclase cytosolique, en activant la guanylate-cyclase et en augmentant les concentrations intracellulaires de guanosine 3',5'-monophosphate cyclique, entraînant une vasodilatation. Le monoxyde d'azote inhalé induit une vasodilatation pulmonaire sélective.

Le monoxyde d'azote inhalé semble accroître la pression partielle de l'oxygène artériel (PaO₂) en dilatant les vaisseaux pulmonaires dans les zones les mieux ventilées du poumon, redistribuant ainsi le débit sanguin pulmonaire des régions du poumon présentant un rapport ventilation/perfusion (V/Q) faible vers les régions présentant un rapport normal.

Le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) peut être primaire, lié à une anomalie congénitale, ou consécutif à une pathologie intercurrente telle que syndrome d'inhalation de liquide méconial, pneumonie, septicémie, maladie des membranes hyalines, hernie diaphragmatique congénitale (HDC) et hypoplasie pulmonaire. Dans ces cas, la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) est élevée, ce qui entraîne une hypoxémie consécutive à un shunt droite/gauche à travers le canal artériel et le foramen ovale. Chez les nouveau-nés souffrant

Résumé des caractéristiques du produit

d'HTAPPN, le monoxyde d'azote inhalé améliore l'oxygénation artérielle (comme en témoignent les augmentations significatives de la PaO₂).

L'efficacité du NOi a été étudiée chez des nouveau-nés à terme et chez des prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiante d'étiologies diverses.

Dans l'essai NINOS, 235 nouveau-nés présentant une détresse respiratoire hypoxémiante ont été randomisés en deux groupes recevant 100 % d'O₂ avec (n=114) ou sans (n=121) monoxyde d'azote. Pour la plupart, la concentration initiale était de 20 ppm, avec diminution progressive à des doses inférieures dès que possible. La durée médiane d'exposition était de 40 heures. L'objectif de cette étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo était de déterminer si le monoxyde d'azote inhalé limiterait la survenue du décès et/ou le recours à l'oxygénation extracorporelle. Chez les nouveau-nés ne présentant pas une réponse complète à 20 ppm, la dose de monoxyde d'azote ou du gaz de contrôle était augmentée à 80 ppm. La fréquence des décès et/ou du recours à l'oxygénation extracorporelle (critère d'évaluation principal, défini a priori) était significativement moins importante dans le groupe traité par le monoxyde d'azote (46 % contre 64 %, p=0,006). Les données disponibles suggèrent l'absence de bénéfice supplémentaire pour la dose plus élevée de monoxyde d'azote. Les effets indésirables ont été décrits avec des fréquences similaires dans les deux groupes.

Les examens de suivi entre 18 et 24 mois révèlent des résultats similaires parmi les deux groupes en termes d'évaluation mentale, motrice, auditive et neurologique.

Dans l'essai CINRGI, 186 nouveau-nés à terme et prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiante ont été randomisés en deux groupes recevant du NOi (n=97) ou de l'azote (placebo, n=89). La dose initiale était de 20 ppm, avec une diminution à 5 ppm en 4 à 24 heures. La durée médiane d'exposition était de 44 heures. Le critère d'évaluation principal, défini a priori, était le recours à l'oxygénation extracorporelle. Un nombre significativement moindre de nouveau-nés du groupe NOi a nécessité une oxygénation par circulation extracorporelle par rapport au groupe témoin (31 % contre 57 %, p<0,001). Une amélioration significative de l'oxygénation, évaluée par la PaO₂, l'index d'oxygénation (OI) et le gradient alvéolo-capillaire était observée dans le groupe monoxyde d'azote inhalé (p<0,001 pour tous les paramètres analysés). Sur les 97 patients traités par le monoxyde d'azote inhalé, le traitement a été interrompu chez 2 patients (2 %) en raison de taux de méthémoglobine > 4 %. La fréquence et le nombre des événements indésirables étaient similaires dans les deux groupes de l'étude.

Chez les patients subissant une intervention de chirurgie cardiaque, une augmentation de la pression artérielle pulmonaire due à la vasoconstriction pulmonaire est fréquemment observée. Il a été démontré que le monoxyde d'azote inhalé réduit de manière sélective la résistance vasculaire pulmonaire et la pression artérielle pulmonaire élevée. Cela peut augmenter la fraction d'éjection ventriculaire droite. Ces effets entraînent à leur tour une circulation sanguine et une oxygénation accrues dans la circulation pulmonaire.

Dans l'essai INOT27, 795 nouveau-nés prématurés (d'âge gestationnel < 29 semaines) présentant une détresse respiratoire hypoxémiante ont été randomisés en deux groupes recevant du NOi (n=395) à une dose de 5 ppm ou de l'azote (placebo ; n=400) dès les premières 24 heures de la vie et pendant au moins 7 jours, jusqu'à 21 jours. Le résultat principal des critères d'efficacité combinés de décès ou DBP à l'âge gestationnel de 36 semaines n'était pas significativement différent entre les groupes, même avec l'ajustement pour l'âge gestationnel (p = 0,40) ou le poids de naissance (p = 0,41) comme covariables. La survenue globale d'hémorragie intraventriculaire était de 114 (28,9 %) parmi les nouveau-nés traités par NOi comparé à 91 (22,9 %) parmi les nouveau-nés du groupe témoin. Le nombre total de décès à la 36^{ème} semaine était légèrement plus élevé dans le groupe NOi : 53/395 (13,4 %) comparé au groupe témoin 42/397 (10,6 %). L'essai INOT25, étudiant les effets du NOi chez des nouveau-nés prématurés présentant une détresse

Résumé des caractéristiques du produit

respiratoire, ne montrait pas d'amélioration chez les nouveau-nés vivants sans DBP. Aucune différence dans l'incidence d'hémorragie intraventriculaire ou de décès n'a cependant été observée dans cette étude. L'étude BALLR1, évaluant également les effets du NOi chez les nouveau-nés prématurés mais démarrant le NOi à 7 jours et à une dose de 20 ppm, a conclu à une augmentation significative chez les nouveau-nés vivants sans DBP à l'âge gestationnel de 36 semaines, 121 (45 %) versus 95 (35,4 %), $p < 0,028$. Aucun signe d'une hausse quelconque des effets indésirables n'a été noté dans cette étude.

Le monoxyde d'azote réagit chimiquement avec l'oxygène pour former du dioxyde d'azote.

Le monoxyde d'azote possède un électron libre rendant la molécule réactive. Dans les tissus biologiques, le monoxyde d'azote réagit avec l'anion superoxyde (O_2^-), pour former le peroxyde d'azote, un composé instable susceptible d'entraîner des lésions tissulaires en générant des réactions d'oxydoréduction. De plus, le monoxyde d'azote possède une affinité pour les métalloprotéines ; il peut également réagir avec les groupes SH des protéines et former des composés nitrosylés. Les conséquences cliniques de la réactivité chimique du monoxyde d'azote dans les tissus ne sont pas connues. Les études montrent que le monoxyde d'azote exerce un effet pharmacodynamique pulmonaire lorsqu'il est présent à des concentrations aussi faibles que 1 ppm dans les voies aériennes.

L'Agence européenne du médicament (EMA) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec du NOi dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique des sujets atteints d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et d'autres maladies cardiaques pulmonaires (voir la rubrique 4.2 pour des recommandations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du monoxyde d'azote a été étudiée chez l'adulte. Après inhalation, le monoxyde d'azote est absorbé 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 ce niveau de saturation en oxygène, le monoxyde d'azote se combine principalement à l'oxyhémoglobine pour donner naissance à de la méthémoglobine et à des 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. 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 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 de la méthémoglobine et des nitrates.

Le sort de la méthémoglobine a été étudié en fonction du temps et de la concentration d'exposition au monoxyde d'azote, chez les nouveau-nés présentant une insuffisance respiratoire. Les concentrations de méthémoglobine ont augmenté au cours des 8 premières heures d'exposition au monoxyde d'azote. Les concentrations moyennes de méthémoglobine sont restées inférieures à 1 % dans le groupe placebo et dans les groupes NOi 5 ppm et 20 ppm, mais elles atteignaient environ 5 % dans le groupe NOi 80 ppm. Des concentrations de méthémoglobine > 7 % ont été atteintes uniquement chez les patients recevant 80 ppm, où elles représentaient 35 % des cas. Le temps moyen pour atteindre la concentration maximale de méthémoglobine a été de 10 ± 9 (DS) heures (médiane : 8 heures) chez ces 13 patients, mais un patient n'a pas excédé 7 % en 40 heures.

Les nitrates ont été identifiés comme le métabolite principal du monoxyde d'azote excrété dans l'urine, représentant > 70 % de la dose de monoxyde d'azote inhalée. Les nitrates sont éliminés du plasma par les reins à des taux avoisinant le taux de filtration glomérulaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets observés lors des études de toxicité de dose unique et d'administration répétée chez les rongeurs ne l'ont été qu'à des expositions suffisamment supérieures à l'exposition maximale testée chez l'homme, ce qui ne donne que peu de justification à leur extrapolation en utilisation clinique. La toxicité est liée à l'anoxie résultant de taux élevés de méthémoglobine.

Il n'y a pas eu d'études de toxicité sur les fonctions de reproduction et le développement.

Une batterie de tests de génotoxicité ont démontré un potentiel mutagène du monoxyde d'azote dans certains systèmes de test *in vitro* et l'absence d'effet clastogène dans le système *in vivo*. 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. Une faible incidence d'adénocarcinomes utérins observée chez les rats après une exposition quotidienne à la dose indiquée chez l'homme pendant deux ans a été envisagée comme pouvant être liée au traitement. La signification de ces observations pour l'utilisation clinique chez les nouveau-nés et la potentialité d'effets sur les cellules germinales ne sont pas connues.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Azote

6.2 Incompatibilités

Voir la rubrique 4.5 pour les incompatibilités avec d'autres médicaments.

Le système d'administration doit être approuvé pour l'utilisation avec du NO, voir la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Le stockage est supervisé 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 entreposées à une température comprise entre -10 et +50 °C.

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

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 gaz de monoxyde d'azote gazeux.

Conservation au sein du service médical

Résumé des caractéristiques du produit

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

Transport des bouteilles de gaz

Les bouteilles de gaz doivent être transportées à l'aide de matériel approprié afin de les protéger contre les chocs et les chutes. Durant les transferts, entre hôpitaux ou dans le même hôpital, des patients traités par Neophyr, les bouteilles de gaz doivent être arrimées solidement de manière à les maintenir en position verticale, à éviter le risque de chute ou une modification intempestive du débit. Une attention particulière doit également être accordée à la fixation du manomètre afin d'éviter les risques de dysfonctionnement accidentel.

Ne pas utiliser Neophyr après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette de la bouteille de gaz. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Bouteilles de gaz d'une capacité de 2 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol).

Une bouteille de gaz de 2 litres remplie jusqu'à 150 bars contient environ 0,35 kg de gaz.

Une bouteille de gaz de 2 litres remplie jusqu'à 200 bars contient environ 0,47 kg de gaz.

Ou

Bouteilles de gaz d'une capacité de 10 l (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol).

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie jusqu'à 150 bars contient environ 1,77 kg de gaz.

Une bouteille de gaz de 10 litres remplie jusqu'à 200 bars contient environ 2,34 kg de gaz.

Ou

Bouteilles de gaz d'une capacité de 20 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol).

Une bouteille de gaz de 20 litres remplie jusqu'à 200 bars contient environ 4,68 kg de gaz.

Les bouteilles en alliage d'aluminium ont un corps peint en blanc et une ogive peinte en bleu turquoise.

Elles sont équipées d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable, munies d'un raccord de sortie spécifique de type ISO 5145 (2017).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout l'équipement utilisé, y compris les raccords, les canalisations et les circuits, doit être un dispositif médical dont l'utilisation est prévue pour l'administration de NO.

Afin d'éviter tout incident, consultez le mode d'emploi de l'appareil.

Les instructions suivantes doivent au moins être strictement respectées :

- s'assurer que l'équipement est en bon état avant usage
- fixer solidement les bouteilles de gaz dans le support à l'aide de chaînes ou de crochet afin d'éviter toute chute accidentelle
- ne jamais ouvrir brutalement un robinet
- ne pas manipuler une bouteille dont le robinet n'est pas protégé par un couvercle de protection
- utiliser un raccord spécifique de type ISO 5145 (2017) : n° 29 spécial pour NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- ne pas tenter de réparer un robinet défectueux
- évacuer à l'extérieur le gaz expiré (éviter les endroits où il risque de s'accumuler). Avant usage, s'assurer que le local dispose d'un système de ventilation approprié pour évacuer les gaz en cas d'accident ou de fuite accidentelle.

Résumé des caractéristiques du produit

- En cas de rejet accidentel, les fuites de NO gazeux peuvent être détectées par une couleur orange-brun caractéristique et une forte odeur sucrée et métallique. Les actions recommandées sont d'évacuer la pièce et d'ouvrir les fenêtres vers l'extérieur.
- limites d'exposition pour le personnel hospitalier (voir la rubrique 4.2 : Posologie et voie d'administration)

Instruction pour l'élimination de la bouteille de gaz :

Ne pas jeter la bouteille de gaz vide. Les bouteilles de gaz vides seront collectées par le fournisseur.

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

SOL S.p.A.
Via Borgazzi 27
20900 Monza
Italie

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

(BE)

Neophyr 225 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : BE415633

Neophyr 450 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : BE415642

Neophyr 1000 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : BE415651

(LUX)

Neophyr 225 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : 2012090081

- 0665106 : 1*1 bouteille

Neophyr 450 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : 2012090082

- 0665123 : 1*1 bouteille

Neophyr 1000 ppm mol/mol, gaz médicinal comprimé : 2012090083

- 0665137 : 1*1 bouteille

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

Date de première autorisation : 13/03/2012 (BE) – 01/09/2012 (Lux)

Date de dernier renouvellement : 16/02/2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 02/2026