

Paris, le 06 FEV. 1996

LE MINISTRE DU TRAVAIL ET DES AFFAIRES SOCIALES
à

MESDAMES ET MESSIEURS LES PREFETS DE REGION
Directions régionales des affaires sanitaires
et sociales
(pour information)

MESDAMES ET MESSIEURS LES PREFETS DE DEPARTEMENT
Directions départementales des affaires
sanitaires et sociales
(pour information et diffusion à
Mesdames et Messieurs les directeurs des
établissements de santé publics et privés)

Circulaire DGS/DH/n° 96-72 du 6 février 1996 relative aux conditions de prescription, de dispensation et d'administration du MONOXYDE D'AZOTE dans les établissements de santé publics et privés.

Résumé : Le MONOXYDE D'AZOTE, gaz à usage médical pourvu d'une autorisation temporaire d'utilisation est soumis dans les établissements de santé publics et privés aux règles d'approvisionnement, de prescription et de dispensation des médicaments avec des modalités particulières concernant le suivi de son administration.

Mots clés : Gaz à usage médical - autorisation temporaire d'utilisation - médicament soumis à prescription restreinte.

Textes de référence : Articles L. 511, L. 601-2, L. 605-7, L. 595-2, R. 5092, R. 5198, R. 5203, R. 5204, R. 5143-5-2, R. 5143-5-5, R. 5144-19.
- Décret n° 94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments.
- Décret n° 94-1030 du 2 décembre 1994 relatif aux conditions de prescription et délivrance des médicaments à usage humain.
- Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance des médicaments
- Arrêté du 9 août 1991 relatif à la dispensation des substances vénéneuses dans les établissements hospitaliers.
- Circulaire DGS 3A/667 du 10 octobre 1985 relative à la distribution des gaz à usage médical et à la création d'une commission locale de surveillance de cette distribution.

Textes abrogés ou modifiés : néant.

Délais d'application : Immédiat.

Annexe : Résumé des caractéristiques du monoxyde d'azote.

La présente circulaire a pour objet d'informer au sein des établissements de santé publics et privés Mesdames et Messieurs les médecins prescripteurs et les pharmaciens :

- que les gaz à usage médical sont des médicaments qui, jusqu'à présent, n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché,
- qu'une première autorisation temporaire d'utilisation (ATU) vient d'être délivrée à l'un de ces gaz, le Monoxyde d'azote,
- que des conditions particulières sont prévues pour la prescription, la dispensation et l'utilisation de ce médicament afin d'assurer son bon usage dans des conditions optimales de sécurité.

C'est pourquoi, nous demandons à mesdames et messieurs les directeurs d'établissements de santé publics et privés d'assurer une large diffusion de ce document dans leurs établissements.

I - LE MONOXYDE D'AZOTE (NO)

Le monoxyde d'azote (NO), vasodilatateur administré par voie inhalée, exerce une action sélective sur la circulation artérielle pulmonaire du fait de sa durée de vie très courte liée à sa rapide inactivation par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire. Il semble ainsi dépourvu d'effets systémiques et offre un progrès :

- chez l'adulte et l'enfant dans le traitement de l'hypoxémie sévère ($PaO_2/FIO_2 < 150$) ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles, au cours des atteintes parenchymateuses pulmonaires aiguës tel le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ;
- chez le nouveau né dans le traitement de l'hypoxémie réfractaire (index d'oxygénation $OI > 40$) associée ou non à un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante ;
- dans le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoires dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique (cardiopathies, transplantation cardiaque et pulmonaire) ;
- comme test de réversibilité au cours de l'exploration de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère afin de guider l'attitude thérapeutique.

Néanmoins les avantages et les inconvénients liés à l'administration de ce gaz à usage médical ne sont pas totalement évalués et ne répondent pas aux exigences actuelles en matière de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Le monoxyde d'azote, en présence d'oxygène s'oxyde très rapidement en dérivés d'oxydation toxiques pour l'épithélium bronchique et la membrane alvéolo-capillaire. Le monoxyde d'azote lui-même n'est pas dénué d'une toxicité propre. Le risque mutagène après administration n'est pas exclu mais sans commune mesure avec le bénéfice attendu si les indications et les posologies recommandées sont respectées.

Une autorisation temporaire d'utilisation selon l'article L. 601-2 du code de la santé publique d'une durée d'un an a été délivrée par l'Agence du médicament à ce gaz à usage médical pour les seules indications sus-citées en attendant les nouvelles données qui seront apportées par les différents essais cliniques en cours nécessaires à la détermination des conditions optimales d'administration.

En fonction des données actuelles, les recommandations pour le bon usage de ce médicament hors des essais cliniques sont détaillées dans le résumé des caractéristiques de l'autorisation temporaire de l'utilisation joint à chaque bouteille.

II - AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DU MONOXYDE D'AZOTE

L'autorisation temporaire d'utilisation classe ce médicament :

- sur la liste I des substances vénéneuses conformément à l'article R. 5204 du code de la santé publique,
- dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier des établissements de santé publics et privés conformément à l'article R. 5143-5-2 du code de la santé publique,
- dans la catégorie des médicaments dont la prescription est réservée en outre, conformément à l'article R. 5143-5-5 à des prescripteurs exerçant dans des services d'anesthésie, de réanimation chirurgicale ou médicale adulte et pédiatrique, de chirurgie cardio-vasculaire, de cardiologie et de pneumologie d'établissements de santé publics et privés.
- dans la catégorie des médicaments dont la prescription est réservée en outre, conformément à l'article R. 5143-5-5, à des médecins spécialistes qualifiés en anesthésie-réanimation, en anesthésiologie-réanimation chirurgicale, en chirurgie vasculaire, en chirurgie générale, en chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, en cardiologie et médecine des affections vasculaire, en pathologie cardio-vasculaire et en pneumologie.

III - APPROVISIONNEMENT ET DETENTION DU MONOXYDE D'AZOTE

Conformément à l'article L. 595-2 du code de la santé publique, toutes les opérations relatives à la gestion, l'approvisionnement, la détention de ce médicament sont effectuées par la pharmacie à usage intérieur de l'établissement sous la responsabilité du pharmacien.

Les établissements pharmaceutiques chargés de l'exploitation de ce médicament doivent, en excluant toute forme de publicité, accompagner leurs livraisons de l'ensemble des informations actualisées conformes à l'autorisation temporaire d'utilisation.

Les bouteilles de monoxyde d'azote doivent être stockées dans le local fermé réservé au stockage des gaz à usage médical de l'établissement.

La mise en place d'un circuit de distribution comprenant l'installation d'une centrale de bouteilles, de canalisations fixes et de prises au lit du patient est interdite.

Le transport de bouteilles de monoxyde d'azote dans les véhicules sanitaires devra être réservé aux cas de transferts, au sein ou entre deux établissements de santé de patients en cours de traitement par ce médicament.

Conformément à la circulaire DGS/3A/667 bis du 10 octobre 1985, la commission locale de surveillance de la distribution des gaz à usage médical devra être informée de l'utilisation de ce médicament dans l'établissement de santé et vérifiera que les conditions de mise à disposition et d'utilisation sont suffisantes pour assurer la sécurité des patients et des personnels.

IV - PRESCRIPTION DU MONOXYDE D'AZOTE

La prescription est réservée aux médecins spécialistes qualifiés en anesthésie-réanimation, en anesthésiologie-réanimation chirurgicale, en chirurgie vasculaire, en chirurgie générale, en chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, en cardiologie et médecine des affections vasculaires, en pathologie cardio-vasculaire et en pneumologie exerçant dans des services d'anesthésie, de réanimation chirurgicale ou médicale adulte ou pédiatrique, de chirurgie cardio-vasculaire, de cardiologie, de pneumologie.

Le directeur de l'établissement fixe la liste de ces prescripteurs et assure la mise à jour conformément à l'article 2 de l'arrêté du 9 août 1991.

Les prescriptions nominatives doivent être rédigées sur des fiches individuelles de prescription, de dispensation et de suivi fournies par l'établissement pharmaceutique, et comportent la totalité des mentions prévues aux a) b) c) d) et e) de l'article 4 du même arrêté dont le poids du patient ainsi que l'indication thérapeutique pour laquelle le médicament est prescrit.

V - DISPENSATION DU MONOXYDE D'AZOTE

Les conditions de dispensation doivent être conformes aux articles 6, 7 et 8 de l'arrêté du 9 août 1991, en particulier :

- la dispensation du médicament est individuelle. Une bouteille de monoxyde d'azote ne peut être utilisée simultanément pour plusieurs patients ;

- la dispensation du médicament est accompagnée des annexes de l'autorisation temporaire d'utilisation (résumé des caractéristiques du produit et information destinée au public) jointes à chaque bouteille et de la fiche de prescription, de dispensation et de suivi;

- la dispensation du médicament donne lieu, conformément à l'article R. 5198 à une transcription sur le registre prévu à l'article R. 5092 du code de la santé publique. Aux mentions prévues à l'article R. 5198, le pharmacien ajoute le numéro de lot de la bouteille de monoxyde d'azote dispensée. Cette information concernant la traçabilité du lot figurera également sur la fiche individuelle de prescription, de dispensation et de suivi pour être utilisée lors de toute enquête rendue nécessaire par la déclaration d'un effet indésirable.

VI - ADMINISTRATION DU MONOXYDE D'AZOTE

Les conditions d'administration doivent être conformes à l'article 9 de l'arrêté du 9 août 1991, en particulier :

- la bouteille de monoxyde d'azote n'est stockée au chevet du patient que pendant la durée du traitement. A l'arrêt du traitement, la bouteille est rendue au service de pharmacie et la durée réelle de ce traitement est reportée sur la fiche individuelle de prescription et de suivi.

Les services utilisateurs peuvent cependant disposer d'une bouteille de monoxyde d'azote pour faire face aux besoins urgents. La dotation d'urgence est fixée par le pharmacien gérant la pharmacie à usage intérieur et le chef de service de l'unité médicale. Dans ce cas, la fiche individuelle de prescription, de dispensation et de suivi ne mentionne pas le nom du malade ; le prescripteur la complètera ultérieurement par les mentions prévues sus-citées et la retournera au service de pharmacie.

- la dose administrée et l'heure d'administration sont enregistrées sur un document conservé dans le dossier médical. Ce document peut être communiqué à tout moment au pharmacien sur sa demande ;

- toute administration chez le nourrisson et l'enfant devra être mentionnée de façon détaillée dans son carnet de santé.

Les établissements pharmaceutiques chargés de l'exploitation de ce médicament doivent, en excluant toute forme de publicité, informer les prescripteurs du protocole d'utilisation thérapeutique actualisé comprenant notamment le résumé des caractéristiques du produit qui figure en annexe de l'autorisation temporaire d'utilisation.

VII - SUIVI DE L'ADMINISTRATION DU MONOXYDE D'AZOTE

Toute information relative à l'utilisation du monoxyde d'azote au cours de l'autorisation temporaire d'utilisation doit être rapportée auprès du directeur général de l'Agence du médicament par l'établissement pharmaceutique. Celui-ci est chargé de recueillir un double rendu anonyme de la fiche individuelle de prescription, de dispensation et de suivi auprès du pharmacien gérant la pharmacie à usage intérieur.

Une fiche individuelle de recueil des effets indésirables fournie par l'établissement pharmaceutique est également mise à disposition du prescripteur.

Les données recueillies seront centralisées et analysées par l'établissement pharmaceutique afin d'étayer les connaissances toxico-pharmaco-cliniques sur le produit qui contribueront à la décision de renouvellement de l'autorisation temporaire d'utilisation par le directeur général de l'Agence du médicament.

Par ailleurs, conformément à l'article R. 5144-19 du code de la santé publique, tout médecin ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à ce médicament et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à ce médicament doivent le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Pour le Ministre et par délégation
Le Directeur des Hôpitaux



Claire BAZY-MALAURIE

Pour le Ministre et par Délégation
Le Directeur Général de la Santé

J.F. GIRARD
