

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VasoKINOX 800 ppm mole/mole, gaz médicinal, comprimé.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Monoxyde d'azote .....800 ppm mole/mole.

Monoxyde d'azote (NO) 0.800 ml dans  
Azote (N<sub>2</sub>) 999.2 ml

Une bouteille de 2 L remplie à 200 bar apporte 0,4 m<sup>3</sup> de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.  
Une bouteille de 11 L remplie à 200 bar apporte 2,1 m<sup>3</sup> de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.

Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gaz médicinal, comprimé. Gaz incolore et inodore.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

VasoKINOX est indiqué, en association à la ventilation assistée et aux autres substances actives appropriées, pour le traitement :

- des nouveau-nés d'âge gestationnel  $\geq 34$  semaines souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxique associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension pulmonaire, en vue d'améliorer l'oxygénation et de réduire la nécessité de recourir à une oxygénation par membrane extracorporelle ;
- des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoires dans le cadre de la chirurgie cardiaque chez l'adulte et les nouveaux nés, nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, dans le but de diminuer sélectivement la pression artérielle pulmonaire et d'améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation par augmentation du flux pulmonaire.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La posologie est déterminée en fonction de l'état clinique du patient (sévérité de l'hypertension artérielle pulmonaire) et de son âge.

Le principe de la plus faible dose efficace doit demeurer la règle afin de limiter les effets toxiques liés à l'administration de monoxyde d'azote. Le traitement par VasoKINOX ne doit pas être arrêté brutalement afin d'éviter le risque d'effet rebond.

##### a) *Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN)*

La prescription de monoxyde d'azote doit être supervisée par un médecin expérimenté en soins intensifs néonataux.

Cette prescription doit être réservée aux services de néonatalogie qui bénéficient d'une formation adéquate à l'utilisation d'un système de délivrance de monoxyde d'azote.

VasoKINOX doit être délivré exclusivement conformément à la prescription du médecin spécialiste en soins néonataux.

Le NO en inhalation doit être utilisé uniquement après optimisation de l'assistance respiratoire selon les pratiques cliniques les plus précises. Celle-ci comprend l'optimisation du volume courant, des pressions et du recrutement pulmonaire (surfactant, ventilation oscillatoire à haute fréquence et pression positive en fin d'expiration) selon les besoins du patient.

La dose maximale recommandée de NO en inhalation est de 20 ppm.

La dose de départ est de 20 ppm. Dès que possible et dans les 4 à 24 heures qui suivent le début du traitement, la dose doit être réduite progressivement à 5 ppm à condition que l'oxygénation artérielle soit suffisante avec cette plus faible dose.

Le traitement par le monoxyde d'azote en inhalation doit être maintenu à 5 ppm jusqu'à ce que l'on constate une amélioration de l'oxygénation du nouveau-né telle que la FiO<sub>2</sub> (fraction d'oxygène inspirée) puisse être maintenue au-dessous de 60%.

La durée du traitement est variable mais est habituellement inférieure à quatre jours.

On commencera à tenter d'arrêter le NO en inhalation dès que cela semble raisonnablement envisageable.

Les nourrissons chez qui il n'est pas possible d'arrêter le traitement par le NO en inhalation après 4 jours doivent faire l'objet d'un examen diagnostique approfondi pour rechercher d'autres maladies.

#### b) *Hypertension pulmonaire associée à une intervention de chirurgie cardiaque*

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

VasoKINOX doit être envisagé uniquement après optimisation des moyens thérapeutiques conventionnels, à tout moment de la période péri-opératoire afin de diminuer la pression vasculaire pulmonaire. Le NO inhalé est habituellement utilisé en complément des thérapeutiques conventionnelles utilisées en période péri-opératoire, comprenant les médicaments inotropes et vasoactifs. VasoKINOX doit être administré sous surveillance étroite de l'état hémodynamique et de l'oxygénation sanguine du patient.

La plage d'utilisation recommandée est de 2 à 20 ppm. La dose maximale recommandée est de 20 ppm.

Chez l'adulte, si l'effet clinique obtenu n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 40 ppm. Dans ce cas, l'état du patient doit être suivi plus régulièrement et l'exposition à cette dose plus élevée doit être limitée autant que possible.

Chez les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, la dose d'initiation préconisée est de 10 ppm. 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.

La durée du traitement dans cette situation est variable, elle est fonction de la pathologie, de la population traitée et du remodelage de la circulation pulmonaire.

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.

Le traitement n'a pas lieu d'être poursuivi s'il n'est pas observé 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. Dans les études cliniques, le traitement a été débuté le plus 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 courantes sont de 24 à 48 heures.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de VasoKINOX chez les nouveaux-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines n'ont pas été établies ; aucune recommandation concernant la posologie ne peut être faite. Les données cliniques disponibles permettant d'étayer cette dose dans la tranche d'âge 12-17 ans sont limitées.

### ***Sevrage :***

L'administration de VasoKINOX ne doit pas être interrompue brutalement en raison du risque d'effet rebond (voir rubrique 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

### ***Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN)***

Lorsque la décision est prise d'arrêter le traitement par le monoxyde d'azote en inhalation, la dose doit être progressivement réduite au rythme de 1 ppm toutes les 30 minutes à une heure, en maintenant une surveillance permanente de l'oxygénation. Si l'on ne constate pas de modification de l'oxygénation au cours de l'administration de NO en inhalation à 1 ppm, la FiO<sub>2</sub> doit être augmentée de 10%, après quoi l'administration de NO en inhalation doit être arrêtée. Si l'oxygénation diminue de plus de 20%, le traitement au NO en inhalation doit être repris à la dose de 5 ppm et une nouvelle tentative de sevrage doit être envisagée 12 à 24 heures plus tard.

### ***Hypertension pulmonaire associée à une intervention de chirurgie cardiaque***

On commencera à tenter d'arrêter le NO en inhalation dès que le statut hémodynamique se sera stabilisé, en association avec la suppression de l'assistance respiratoire et du traitement par des médicaments inotropes. L'arrêt du traitement par le monoxyde d'azote en inhalation doit se faire de manière progressive et en association avec une surveillance attentive de la pression artérielle pulmonaire.

On peut proposer la technique de sevrage suivante : indépendamment de l'âge du patient, la dose doit être diminuée graduellement jusqu'à 1 ppm et maintenue au moins pendant 30 minutes, avec une surveillance simultanée des pressions artérielles pulmonaire et systémique et de l'oxygénation, avant son interruption. Le sevrage doit être tenté au moins toutes les 12 heures lorsque le patient est stable avec une faible dose de VasoKINOX.

Un arrêt trop rapide du traitement par le monoxyde d'azote en inhalation engendre un risque d'augmentation de la pression artérielle pulmonaire avec pour conséquence une instabilité hémodynamique (effet rebond). Si après sevrage, il survient une majoration de la pression artérielle pulmonaire, le monoxyde d'azote sera alors ré-administré à la dose efficace la plus faible . Une nouvelle tentative de sevrage sera envisagée ultérieurement.

### ***Mode d'administration***

#### **Utilisation endotrachéopulmonaire**

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

Avant le début de la thérapie, durant l'installation, il est nécessaire de bien vérifier que le réglage du dispositif médical correspond à la concentration de la bouteille de gaz.

Le système d'administration du VasoKINOX doit permettre l'inhalation d'une concentration stable de monoxyde d'azote, quel que soit le respirateur utilisé. De plus, il convient de s'assurer d'un temps de contact minimum entre le monoxyde d'azote et l'oxygène dans le circuit inspiratoire afin de limiter le risque de formation de dérivés d'oxydation toxiques dans le gaz inspiré (voir rubrique 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Avec les ventilateurs en modes « débit continu » (conventionnels ou à haute fréquence oscillatoire) qui sont préconisés en néonatalogie, VasoKINOX pourra être administré avec un débit continu au niveau de la branche inspiratoire , et dans tous les cas le plus près possible du patient.

Avec les ventilateurs en modes séquentiels à débit discontinu, le système d'administration du monoxyde d'azote devra prévoir la survenue des pics de concentration du monoxyde d'azote. Une administration séquentielle synchronisée à la phase inspiratoire du ventilateur est recommandée afin d'éviter les pics de concentrations de monoxyde d'azote et un effet bolus induit par une administration continue de monoxyde d'azote.

Dans certaines situations cliniques avec interruption de la ventilation mécanique, une administration de VasoKINOX en ventilation spontanée est possible, la quantité de monoxyde d'azote inhalée aura pour objectif l'obtention des mêmes effets qu'en ventilation artificielle.

En cas de transfert d'un patient traité au monoxyde d'azote vers un autre centre de soins, il est conseillé de veiller à poursuivre l'administration continue de monoxyde d'azote en inhalation au cours du transport.

#### Formation des utilisateurs à l'administration

Le personnel hospitalier doit être formé avant l'administration de VasoKINOX au fonctionnement du système d'administration et aux modalités de contrôle du traitement.

#### ***Contrôle du traitement :***

Du dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) peut se former rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O<sub>2</sub>), pouvant provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies respiratoires. Les concentrations inspirées de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote ainsi que la FiO<sub>2</sub> devront être mesurées de façon continue dans le circuit inspiratoire à proximité du patient à l'aide d'un équipement adapté et agréé (dispositif médical marqué CE). La concentration de NO<sub>2</sub> dans le mélange ainsi inspiré devra rester aussi basse que possible.

#### Surveillance de la formation de dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>)

Pour chaque patient, immédiatement avant la mise en route du traitement, il conviendra de procéder aux mesures visant à purger le système du NO<sub>2</sub>. La concentration de NO<sub>2</sub> devra rester aussi basse que possible sans dépasser 0,5 ppm. Si la concentration en NO<sub>2</sub> dépasse 0,5 ppm, le système d'administration doit être contrôlé pour détecter un éventuel dysfonctionnement, l'analyseur de NO<sub>2</sub> doit être recalibré et la dose de VasoKINOX et/ou la FiO<sub>2</sub> devront être réduits si possible. S'il apparaît une modification inattendue de la concentration de VasoKINOX, le dispositif d'administration doit être contrôlé pour détecter tout dysfonctionnement et l'analyseur doit être recalibré.

#### Au cours du traitement:

Pour la sécurité du patient, les seuils d'alerte doivent être réglés comme suit:

Monoxyde d'azote:  $\pm 2$  ppm de la dose prescrite

NO<sub>2</sub>: 1 ppm

FiO<sub>2</sub>  $\pm 0.05$

Si, à n'importe quel moment, la concentration en NO<sub>2</sub> dépasse 1 ppm, la dose de monoxyde d'azote doit être immédiatement réduite.

Dans le cas de ventilateurs volumétriques à débit discontinu, le monitoring par spirométrie permet de détecter une augmentation du débit de VasoKINOX si l'on observe une différence entre le volume inspiré et le volume expiré.

La pression dans la bouteille de VasoKINOX doit être affichée de manière à permettre le remplacement rapide d'une bouteille vide afin de ne pas interrompre brutalement le traitement. Des bouteilles de rechange doivent être disponibles à proximité.

#### Surveillance de la formation de méthémoglobine (MetHb)

Il est établi que les nouveau-nés et les nourrissons présentent une activité réduite de la MetHb-réductase par rapport aux adultes. La méthémoglobinémie devra être mesurée dans l'heure suivant le début du traitement par VasoKINOX. La méthode de dosage utilisée devra permettre de distinguer avec fiabilité l'hémoglobine foetale de la méthémoglobine. Si le taux de méthémoglobine est supérieur à 2,5 %, la dose de VasoKINOX doit être réduite et l'administration d'un agent réducteur tel que le bleu de méthylène doit être envisagée. Bien qu'une augmentation significative de la méthémoglobine soit peu fréquente si le taux initial est faible, il est préférable de renouveler les dosages de la méthémoglobinémie tous les un ou deux jours.

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

#### Limite d'exposition du personnel soignant:

Les organismes référents européens en charge de la sécurité et de la santé professionnelle préconisent les valeurs limites d'exposition professionnelles suivantes pour 8 heures :

- NO : 2 ppm (2.5 mg/m<sup>3</sup>)
- NO<sub>2</sub> : 0.5 ppm (0.96 mg/m<sup>3</sup>)

Pour être en conformité avec les recommandations ci-dessus, une analyse de la teneur atmosphérique en monoxyde d'azote et dioxyde d'azote doit être mise en place.

### 4.3 Contre-indications

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

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### *Sevrage*

L'administration de VasoKINOX ne doit pas être interrompue brutalement, du fait du risque d'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et/ou de la diminution de l'oxygénation artérielle (PaO<sub>2</sub>) par effet rebond.

Une dégradation de l'oxygénation et une élévation de la pression artérielle pulmonaire peuvent également survenir chez les patients qui ne répondent pas à l'administration de VasoKINOX.

Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être progressif et effectué avec précaution (cf rubrique 4.2 : posologie et mode d'administration). En cas de transfert de patients traités par monoxyde d'azote inhalé vers un autre centre de soins, il convient de s'assurer de l'administration continue de monoxyde d'azote inhalé durant tout le transport.

#### *Populations spécifiques*

Le monoxyde d'azote en inhalation doit également être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est compromise et qui présentent initialement une pression capillaire pulmonaire (PCP) élevée car ces patients sont susceptibles de présenter un risque accru de développement d'une insuffisance cardiaque (par exemple œdème pulmonaire).

Le traitement avec le monoxyde d'azote inhalé peut aggraver une insuffisance cardiaque en cas de shunt gauche-droite.

Ceci est dû à l'effet vasodilatateur pulmonaire du monoxyde d'azote inhalé entraînant une augmentation du shunt gauche-droite et en conséquence un risque de décompensation cardiaque globale. Par conséquent, il est recommandé de pratiquer un cathétérisme de l'artère pulmonaire ou une échographie cardiaque avant l'administration de monoxyde d'azote.

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

Lors des études cliniques, aucune efficacité de l'utilisation de monoxyde d'azote en inhalation n'a pu être démontrée chez les patients présentant une hernie diaphragmatique congénitale.

#### Maladie veino-occlusive pulmonaire.

Des cas d'œdème pulmonaire potentiellement mortel ont été signalés avec le monoxyde d'azote lorsqu'il est utilisé chez des patients atteints d'une maladie veino-occlusive pulmonaire. Par conséquent, la possibilité d'une maladie veino-occlusive doit être soigneusement évaluée si des signes d'œdème pulmonaire surviennent à la suite de l'administration de monoxyde d'azote à des patients souffrant d'hypertension pulmonaire. En cas de confirmation, le traitement doit être interrompu.

#### Réponse insuffisante lors d'administration en cas d'hypoxémie réfractaire

Chez les nouveau-nés traités pour hypoxémie réfractaire, si la réponse clinique est jugée insuffisante 4 à 6 heures après le début du traitement par le NO en inhalation, d'autres traitements doivent être envisagés en fonction des circonstances locales.

#### *Formation de méthémoglobine :*

Après inhalation, les composés terminaux du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont principalement la méthémoglobine (MetHb) et le nitrate. La concentration de méthémoglobine dans le sang doit être surveillée chez tous les patients.

Bien qu'une augmentation significative de la méthémoglobine soit peu fréquente si son taux initial est faible, un dosage de la méthémoglobine devra être effectué avant le traitement, puis régulièrement au cours de l'administration. Si ce taux est supérieur à 2,5%, la dose de monoxyde d'azote devra être réduite. S'il dépasse 5% l'administration devra être arrêtée et l'administration d'un agent réducteur tel que le bleu de méthylène doit être envisagée.

#### *Formation de NO<sub>2</sub> :*

Du dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O<sub>2</sub>), ce qui peut provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies respiratoires. La dose de monoxyde d'azote administrée devra être réduite si la concentration de NO<sub>2</sub> dépasse les limites décrites en rubrique 4.2.

#### *Surveillance de l'hémostase :*

Une surveillance régulière de l'hémostase avec mesure du temps de saignement est recommandée au cours de l'administration de VasoKINOX pendant plus de 24 heures chez les patients présentant des anomalies fonctionnelles ou numériques des plaquettes, un déficit en facteur de la coagulation ou un traitement anticoagulant. Les modèles animaux ont montré que le monoxyde d'azote inhalé est susceptible d'interférer sur l'hémostase et d'entraîner une augmentation du temps de saignement. Les données disponibles chez les sujets humains adultes sont contradictoires et ne permettent pas de conclusions formelles.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

En présence d'oxygène, le monoxyde d'azote est rapidement oxydé pour former des dérivés nitrés de degré d'oxydation supérieur toxiques pour l'épithélium bronchique et la membrane alvéolo-capillaire. Le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) est le principal composé formé. La vitesse d'oxydation du NO en NO<sub>2</sub> est proportionnelle à la concentration initiale de monoxyde d'azote et d'oxygène dans l'air inhalé, ainsi qu'à la durée de contact entre NO et O<sub>2</sub>. Sa concentration reste inférieure à 0,5 ppm lors de l'administration par voie inhalée de monoxyde d'azote à des doses inférieures à 20 ppm et si les modalités visant à diminuer le temps de contact de l'oxygène et du monoxyde d'azote sont respectées. Si la concentration de NO<sub>2</sub> excède 1 ppm durant le traitement, la dose de monoxyde d'azote et/ou la FiO<sub>2</sub> devront être réduites. Voir section 4.2 pour les recommandations concernant la surveillance de NO<sub>2</sub>.

Il est possible que les produits donneurs de monoxyde d'azote, tels que le nitroprussiate de sodium et la nitroglycérine, potentialisent le risque de développer une méthémoglobinémie.

Le monoxyde d'azote a été administré en toute sécurité avec la dopamine, la dobutamine, des stéroïdes, du surfactant et en ventilation haute fréquence.

Des résultats expérimentaux suggèrent que le monoxyde d'azote, ainsi que le dioxyde d'azote, peuvent réagir chimiquement avec le surfactant et/ou les protéines du surfactant sans conséquence clinique déterminée.

Le risque de formation de méthémoglobine est augmenté lors de l'administration concomitante de monoxyde d'azote avec des médicaments méthémoglobinisants (ex. : nitrates alkylés et sulfamides, prilocaïne).

Ces produits, susceptibles d'entraîner une augmentation des taux de méthémoglobine doivent donc être utilisés avec prudence au cours d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé.

Les données disponibles semblent indiquer des effets additifs du monoxyde d'azote inhalé et d'autres vasodilatateurs agissant sur les systèmes GMPc ou AMPc (inhibiteurs Phosphodiesterase, Prostacycline (PGI<sub>2</sub>)...), sur les effets vasodilatateurs pulmonaires et la performance du ventricule droit.

Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration simultanée de monoxyde d'azote avec ces médicaments.

Une possible synergie entre les effets antiagrégants plaquettaires de monoxyde d'azote et la prostacycline et ses analogues est suggérée par les données expérimentales mais jamais démontrée ni retrouvée cliniquement.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du monoxyde d'azote chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

VasoKINOX n'est pas recommandé pendant la grossesse.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le monoxyde d'azote/métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Le passage de VasoKINOX dans le lait n'a pas été étudié chez l'animal.

Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec VasoKINOX en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

##### Fertilité :

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

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

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 rebond.

L'effet rebond est l'effet indésirable qui survient le plus fréquemment lors de l'utilisation clinique de VasoKINOX. Il peut être observé aussi bien en début qu'en fin de traitement.

##### Tableau des effets indésirables :

Les catégories de fréquence affichées reposent sur la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), 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 ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie <sup>a</sup>	-	Méthémoglobinémie <sup>a</sup>	-	-	-
Troubles du système nerveux	-	-	-	-	-	Céphalées <sup>c</sup> Vertiges <sup>c</sup>
Troubles cardiaques	-	-	-	-	-	Bradycardie <sup>b</sup> (consécutif à un arrêt brutal du traitement)
Troubles vasculaires	-	Hypotension <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
Troubles respiratoires,	-	Atélectasie <sup>a</sup>	-	-	-	Hypoxie <sup>b,d</sup> Dyspnée <sup>c</sup>

<b>thoraciques et médiastinales</b>						Gêne thoracique <sup>c</sup> Sécheresse de la gorge <sup>c</sup>
-------------------------------------	--	--	--	--	--	---

a : rapportés dans l'étude clinique

b : rapportés depuis la commercialisation

c : rapportés depuis la commercialisation, au cours d'exposition accidentelle du personnel soignant

d : données de surveillance de sécurité post-AMM, effets liés au sevrage brutal du monoxyde d'azote inhalé et/ou aux défaillances du système d'administration depuis la commercialisation. Un effet rebond se manifestant notamment par une vasoconstriction pulmonaire et une hypoxie, est observé après interruption brutale d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé et peut être à l'origine d'un collapsus cardiovasculaire.

#### Effets indésirables spécifiques :

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

#### 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

Le surdosage en VasoKINOX entraîne des augmentations des taux de méthémoglobine et de NO<sub>2</sub>. Une concentration élevée de NO<sub>2</sub> peut provoquer des lésions pulmonaires aiguës et des cas d'œdème pulmonaire ont été décrits après l'administration de concentrations élevées de monoxyde d'azote par voie inhalée.

Conduite à tenir en cas de surdosage accidentel pour le patient:

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

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

- surveillance médicale pendant au moins 24 heures,
- en cas de troubles respiratoires, traitement symptomatique,

## 5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME RESPIRATOIRE.

Code ATC : R07AX01.

#### **Mécanisme d'action**

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

### **Effets pharmacodynamiques**

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

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

### **Efficacité et sécurité**

L'administration de NO en inhalation chez des prématurés dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxique n'a pas démontré de bénéfice. Cela pourrait être dû aux complications liées à la prématurité.

Le bénéfice de l'administration de NO en inhalation à des nouveau-nés d'âge gestationnel  $\geq 34$  semaines souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxique a été démontrée dans le cadre d'études cliniques randomisées et contrôlées.

L'efficacité du monoxyde d'azote inhalé a été étudiée chez des nouveau-nés souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxémiant d'étiologies diverses. Chez les nouveau-nés atteints d'hypertension artérielle pulmonaire persistante, l'inhalation de monoxyde d'azote améliore l'oxygénation et réduit le besoin d'oxygénation par circulation extracorporelle.

Une meta-analyse basée sur 14 essais cliniques randomisés a été conduite chez des enfants nés à terme et proche du terme souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxémiant.

L'inhalation de monoxyde d'azote réduit significativement la nécessité d'une oxygénation par circulation extracorporelle (ECMO) (risque relatif 0.63, intervalle de confiance à 95 % (IC 95%) 0.54, 0.75) (n=810). Les paramètres d'oxygénation ont été rapportés dans six études incluses dans la meta-analyse. Après 30 à 60 minutes de traitement, l'indice d'oxygénation est significativement plus bas dans le groupe traité par monoxyde d'azote (différence de moyenne pondérée -9.59, IC 95% -12.50,-6.68) (n=698). Après 30 à 60 minutes de traitement la PaO<sub>2</sub> est significativement plus élevée dans le groupe traité par monoxyde d'azote (différence de moyenne pondérée 45.5 mmHg, IC 95 % 34.7, 56.3) (n=699). L'oxygénation s'améliore approximativement chez 50 % des nourrissons recevant du monoxyde d'azote inhalé (n=698).

On observe fréquemment une hypertension pulmonaire et une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire chez des patients subissant une chirurgie cardiaque, le plus souvent après le sevrage de la circulation extracorporelle. Ce phénomène est dû à une vasoconstriction pulmonaire probablement consécutive, entre autres, à une réaction inflammatoire à l'intervention chirurgicale. Une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire peut avoir pour conséquence une insuffisance ventriculaire droite. Il est bien établi que l'inhalation de monoxyde d'azote diminue la résistance vasculaire pulmonaire et atténue l'élévation de pression au niveau de l'artère pulmonaire, ce qui peut se traduire par une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire droite. Ces effets induisent une stabilisation hémodynamique et une meilleure oxygénation.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

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 NO 5 ppm et 20 ppm, mais elles atteignent environ 5 % dans le groupe NO 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 (moyenne : 8 heures) chez ces 13 patients, mais un patient n'a pas excédé 7 % en 40 heures.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les toxicités majeures retrouvées dans les études précliniques sont liées à des anomalies fonctionnelles pulmonaires associées à une méthémoglobinémie qui constitue un marqueur biologique de toxicité pour le monoxyde d'azote.

En l'absence d'études formelles de corrélation pharmacocinétique, les comparaisons entre espèces ne permettent pas d'évaluer les marges de sécurité.

Chez les rats nouveau nés/jeunes traités du 2<sup>ème</sup> au 29<sup>ème</sup> jour de leur vie avec 100 ppm, le monoxyde d'azote n'a pas démontré de toxicité à l'égard du développement postnatal, ni sur les performances de reproduction. Aucune autre étude de toxicité n'a été menée sur la reproduction. Différentes études du potentiel mutagène du monoxyde d'azote ont démontré un effet mutagène lors de certains tests *in vitro*, la plupart du temps cet effet semblerait lié en partie aux peroxy-nitrites et à des espèces réactives de l'oxygène générées par l'oxydation de NO.

Aucun effet clastogénique n'a été observé *in vivo*.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite.

## **6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Azote

### **6.2 Incompatibilités**

Tout l'équipement, y compris les raccords, les canalisations et les circuits, utilisé pour administrer le monoxyde d'azote doit être à base de matériaux compatibles avec le gaz.

Parmi les matériaux métalliques de constitution, seul l'acier inoxydable peut être recommandé. Les polymères testés qui peuvent être utilisés dans les systèmes d'administration de monoxyde d'azote incluent le polyéthylène (PE) et le polypropylène (PP).

En présence d'oxygène, le NO forme rapidement du NO<sub>2</sub> (voir rubrique 4.5).

### **6.3 Durée de conservation**

36 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Les bouteilles de gaz ne nécessitent pas de précautions particulières de température de conservation.

#### Stockage dans le service de la pharmacie

Les bouteilles devront être stockées dans un local aéré, propre, réservé au stockage des gaz à usage médical et fermant à clef. A l'intérieur de ce local, un lieu distinct, sera réservé au stockage des bouteilles de VasoKINOX.

Elles devront être protégées des risques de chocs et de chute, des matières comburantes et/ou combustibles, de l'humidité.

#### Stockage dans le service utilisateur

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

#### Transport des bouteilles

Les bouteilles devront être transportées à l'aide de matériel approprié (type chariot muni de chaînes, de barrières ou d'anneaux) pour les protéger des risques de chocs et de chute.

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les bouteilles ont une contenance de 2 l et 11 l remplies sous une pression de 200 bars.

Les bouteilles en aluminium ont un corps peint en blanc, une ogive peinte en bleu turquoise. Elles sont munies d'un robinet avec pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pour éviter tout incident, respecter impérativement les consignes suivantes :

- vérifier le bon état du matériel avant utilisation,
- arrimer fixement les bouteilles au moyen de chaînes, crochets, dans le râtelier prévu à cet effet afin d'éviter toute chute intempestive,
- ne jamais ouvrir brutalement le robinet : l'ouvrir dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, lentement et complètement, puis tourner ce robinet d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre,
- ne pas manipuler une bouteille dont le robinet n'est pas protégé par un chapeau et une enveloppe protectrice, utiliser un matériel de détente-débitmètre compatible avec le mélange de monoxyde d'azote-azote, avec un raccord compatible de type ISO type ISO 5145 (2004) : n°29 spécifique NO/N<sub>2</sub> (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR,
- utiliser un régulateur de pression acceptant une pression au moins égale à 1,5 fois la pression maximale de fonctionnement de la bouteille de gaz (200 bars)
- à chaque nouvelle utilisation purger à 3 reprises le manodétendeur-débitmètre par le mélange monoxyde d'azote-azote .
- ne pas tenter de réparer un robinet défectueux

- ne pas serrer à la pince le manodétendeur-débitmètre sous peine de risque d'écrasement du joint et de détérioration du fonctionnement du matériel d'administration.
- évacuer les gaz expirés à l'extérieur (en évitant les lieux où ils pourraient s'accumuler). Il conviendra, avant toute utilisation, de s'assurer de la possibilité d'une aération ou d'une ventilation suffisante de l'unité de soins pour l'évacuation des gaz en cas d'accident ou de fuites intempestives.
- le monoxyde d'azote étant incolore et inodore, la présence d'un système permettant de détecter sa présence dans l'air ambiant est préconisé dans tous les lieux d'utilisation et de stockage.
- limite du taux d'exposition du personnel (voir section 4.2 : Posologie et mode d'administration).

L'installation d'un circuit de distribution de monoxyde d'azote par une centrale de bouteilles, de canalisations fixes et de prises murales au lit du patient est interdite.

Instruction pour l'élimination de la bouteille :

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

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

AIR LIQUIDE *Santé* INTERNATIONAL  
75 Quai d'Orsay  
75007 PARIS Cedex 07  
France

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE511262  
LU 2018010079 numéro national: 0850538, 0850541

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

Date de première autorisation : 07/06/2017  
Date de dernier renouvellement : 16/03/2018

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 05/2025