

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Monoxyde d'azote (NO) 800 ppm (v/v).

Une bouteille de 2 litres remplie à une pression absolue de 200 bars contient 381 litres de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.

Une bouteille de 10 litres remplie à une pression absolue de 200 bars contient 1 903 litres de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.

Une bouteille de 20 litres remplie à une pression absolue de 200 bars contient 3 806 litres 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.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé

Messerest indiqué, en association à la ventilation assistée et au traitement conventionnel

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau né (HTAPPN)

La prescription de monoxyde d'azote en néonatalogie doit être supervisée par un médecin expérimenté en soins intensifs néonataux. La prescription sera limitée aux services de néonatalogie dans lesquels le personnel soignant est formé à l'utilisation d'un système d'administration de monoxyde d'azote.

Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doit être administré uniquement sur prescription d'un spécialiste en néonatalogie.

Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doit être utilisé chez les nouveau nés ventilés susceptibles de nécessiter une assistance respiratoire pendant plus de 24 heures.

Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé ne doit être utilisé qu'après optimisation de l'assistance respiratoire. Cela inclut l'optimisation des réglages pressions/volume

Résumé des caractéristiques du produit

courant et du recrutement alvéolaire (utilisation de surfactant, ventilation haute fréquence et ventilation avec pression positive en fin d'expiration).

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une chirurgie cardiaque

La prescription de monoxyde d'azote doit être supervisée par un médecin expérimenté en anesthésie-réanimation et soins intensifs cardio-thoraciques. La prescription doit être limitée aux services de soins intensifs cardio-thoraciques dans lesquels une formation adaptée du personnel soignant pour l'utilisation d'un système d'administration de monoxyde d'azote est assurée.. Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doit être administré uniquement sur prescription d'un médecin anesthésiste ou spécialiste en soins intensifs.

Posologie

Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau né (HTAPPN)

La dose maximale recommandée de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé est de 20 ppm (parties par million) et cette dose ne doit pas être dépassée. Dans les études cliniques pivots, la dose initiale était de 20 ppm. Dès que possible, et dans les 4 à 24 heures suivant le début du traitement, la dose doit être diminuée à 5 ppm, sous réserve que l'oxygénation artérielle soit suffisante à cette dose plus faible. Le traitement par le monoxyde d'azote inhalé doit être maintenu à 5 ppm jusqu'à ce que l'amélioration de l'oxygénation de l'enfant soit telle que la FiO₂ (fraction inspirée d'oxygène) nécessaire soit inférieure à 0,60.

Le traitement peut être maintenu pendant une durée allant jusqu'à 96 heures ou jusqu'à restauration de la saturation artérielle en oxygène et jusqu'à ce que l'enfant soit prêt à être sevré du traitement par Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé. La durée du traitement est variable, mais généralement inférieure à quatre jours. En cas d'absence de réponse au monoxyde d'azote inhalé, voir la rubrique 4.4.

Sevrage

Les tentatives de sevrage de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doivent être effectuées après une diminution importante de l'assistance respiratoire ou après 96 heures de traitement. Lorsque l'arrêt du traitement par le monoxyde d'azote inhalé est décidé, la dose doit être diminuée à 1 ppm pendant 30 minutes à une heure. En l'absence de modification de l'oxygénation pendant l'administration de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé à 1 ppm, la FiO₂ doit être augmentée de 10 % et l'administration de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé arrêtée en surveillant étroitement le nouveau né afin de détecter des signes d'hypoxémie. Si l'oxygénation diminue de plus de 20 %, le traitement par Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doit être repris à 5 ppm et l'arrêt du traitement doit être réenvisagé après 12 à 24 heures. Si le sevrage de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé n'est pas possible après 4 jours, des investigations approfondies doivent être réalisées pour rechercher d'autres pathologies.

Hypertension artérielle pulmonaire associée à une chirurgie cardiaque

Monoxyde d'azote Messer ne doit être utilisé qu'après optimisation de l'assistance respiratoire classique. Dans les études cliniques, le monoxyde d'azote a été utilisé en complément des autres traitements conventionnels péri-opératoires, incluant des médicaments inotropes et vasoactifs. Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doit être administré en surveillant étroitement l'hémodynamique et l'oxygénation.

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

La dose initiale de monoxyde d'azote inhalé est de 10 ppm. Elle peut être augmentée jusqu'à 20 ppm si les effets cliniques ne sont pas suffisants avec une dose plus faible. La dose minimale efficace doit être administrée ; la dose sera diminuée à 5 ppm si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique restent suffisantes à cette dose plus faible.

Les données cliniques étayant la dose recommandée dans la tranche d'âge de 12 à 17 ans sont limitées.

Résumé des caractéristiques du produit

Adultes

La dose initiale de monoxyde d'azote inhalé est de 20 ppm (part par million) de gaz inhalé, qui peut être augmentée jusqu'à 40 ppm si les effets cliniques ne sont pas suffisants avec une dose plus faible. La dose minimale efficace doit être administrée ; la dose sera diminuée à 5 ppm si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique restent suffisantes à cette dose plus faible.

Les effets du monoxyde d'azote inhalé sont rapides et la diminution de la pression artérielle pulmonaire et l'amélioration de l'oxygénation sont observées en 5 à 20 minutes. En cas de réponse insuffisante, la dose peut être augmentée après un délai d'au moins 10 minutes.

L'arrêt du traitement doit être envisagé s'il n'est pas observé d'effets physiologiques bénéfiques après avoir tenté le traitement pendant 30 minutes.

Le traitement peut être instauré à tout moment dans la période péri-opératoire pour diminuer la pression artérielle pulmonaire. Dans les études cliniques, le traitement a souvent été instauré avant l'arrêt de la circulation extracorporelle. Le monoxyde d'azote inhalé a été administré pendant des durées allant jusqu'à 7 jours en péri-opératoire, mais la durée de traitement habituelle est de 24 à 48 heures.

Sevrage

Les tentatives de sevrage de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doivent débuter dès que l'état hémodynamique est stabilisé, conjointement au sevrage de l'assistance respiratoire et du soutien inotrope. Le traitement par le monoxyde d'azote inhalé doit être arrêté par paliers. La dose sera diminuée progressivement jusqu'à 1 ppm pendant 30 minutes en surveillant étroitement la pression systémique et centrale, avant d'arrêter l'administration. Le sevrage doit être tenté toutes les 12 heures au moins lorsque le patient est stable avec une dose faible de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé.

Un sevrage trop rapide du monoxyde d'azote inhalé entraîne le risque d'une augmentation de la pression artérielle pulmonaire par effet rebond, avec l'instabilité hémodynamique en résultant.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé chez les nourrissons prématurés de moins de 34 semaines d'âge gestationnel n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie endotrachéobronchique.

Le monoxyde d'azote est administré par ventilation mécanique après dilution dans un mélange air/oxygène, à l'aide d'un système d'administration de monoxyde d'azote homologué (avec marquage CE). Pendant l'installation avant le début du traitement, vérifier que le réglage du dispositif correspond à la concentration de la bouteille de gaz.

Le système d'administration doit permettre l'inhalation d'une concentration constante de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé, quel que soit le ventilateur utilisé. Avec un ventilateur néonatal à débit continu, cela peut être obtenu en administrant un faible débit de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé dans le circuit inspiratoire du ventilateur. La ventilation néonatale à débit intermittent peut entraîner des pics de concentration de monoxyde d'azote. Le système d'administration du monoxyde d'azote pour la ventilation à débit intermittent doit permettre d'éviter ces pics de concentration.

La concentration de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé inhalé doit être mesurée en continu dans la partie inspiratoire du circuit proche du patient. La concentration en

Résumé des caractéristiques du produit

dioxyde d'azote (NO₂) et la FiO₂ doivent également être mesurées au même site en utilisant un équipement de monitoring étalonné et homologué (marquage CE). Pour la sécurité du patient, des seuils d'alarme appropriés doivent être paramétrés pour Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé (± 2 ppm de la dose prescrite), le NO₂ (1 ppm) et la FiO₂ ($\pm 0,05$). La pression dans la bouteille de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doit être affichée afin de permettre le remplacement de la bouteille en temps opportun sans interruption accidentelle du traitement et des bouteilles de recharge doivent être disponibles. Le traitement par Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doit être disponible pour la ventilation manuelle, par exemple en cas d'aspiration, de transport du patient ou de réanimation.

En cas de défaillance du système ou de panne d'alimentation électrique, une alimentation par batterie de secours et un système d'administration du monoxyde d'azote de réserve doivent être disponibles. L'alimentation électrique de l'équipement de monitoring doit être indépendante de celle du dispositif d'administration.

La valeur limite d'exposition professionnelle (exposition moyenne) au monoxyde d'azote établie par la législation du travail est de 25 ppm pendant 8 heures (30 mg/m³) dans la plupart des pays, et la valeur limite correspondante pour le NO₂ est de 2 à 3 ppm (4 à 6 mg/m³).

Formation à l'administration

Les principaux éléments qui doivent être abordés dans la formation du personnel hospitalier sont les suivants :

Installation et branchements corrects

- Branchements à la bouteille de gaz et au circuit de respiration du patient ventilé.

Utilisation

- Procédure de contrôles avant utilisation (série d'étapes requises immédiatement avant le début du traitement de chaque patient, afin de vérifier que le système fonctionne correctement et que le circuit est purgé de tout résidu de NO₂).
- Réglage du dispositif pour la concentration appropriée de monoxyde d'azote à administrer.
- Réglage des seuils d'alarme minimaux et maximaux des moniteurs de NO, NO₂ et O₂.
- Utilisation du système d'administration manuelle de secours.
- Procédures pour le remplacement correct des bouteilles de gaz et la purge du système.
- Alarmes en cas de défaillance du système.
- Etalonnage du moniteur de NO, NO₂ et O₂.
- Procédures mensuelles de contrôle des performances du système.

Surveillance de la formation de méthémoglobine (MetHb)

L'activité de la MetHb réductase est diminuée chez les nouveau nés et nourrissons par rapport aux adultes. Le taux de méthémoglobine doit être mesuré dans l'heure suivant le début du traitement par Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé en utilisant un analyseur permettant de différencier de façon fiable l'hémoglobine fœtale et la méthémoglobine. Si le taux est supérieur à 2,5 %, la dose de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doit être diminuée et l'administration de médicaments réducteurs tels que le bleu de méthylène peut être envisagée. Bien qu'une augmentation significative de la méthémoglobinémie soit peu fréquente si le taux initial est faible, il est prudent de répéter le dosage de la méthémoglobine tous les un ou deux jours.

En cas de chirurgie cardiaque chez l'adulte, le taux de méthémoglobine doit être déterminé dans l'heure suivant le début du traitement par Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé. Si la fraction de méthémoglobine augmente à une valeur susceptible de compromettre une oxygénation adéquate, la dose de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doit être diminuée et l'administration de médicaments réducteurs tels que le bleu de méthylène peut être envisagée.

Résumé des caractéristiques du produit

Surveillance de la formation de dioxyde d'azote (NO₂)

Immédiatement avant le début du traitement de chaque patient, le système doit être purgé de tout résidu de NO₂ en utilisant une procédure adéquate. La concentration en NO₂ doit rester aussi faible que possible et toujours inférieure à 0,5 ppm. Si elle est supérieure à 0,5 ppm, le système d'administration doit être vérifié afin de détecter un dysfonctionnement, l'analyseur de NO₂ doit être ré étalonné et la concentration de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé et/ou la FiO₂ doivent être diminuées si possible. En cas de modification inattendue de la concentration de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé, le système d'administration doit être contrôlé pour détecter un dysfonctionnement et l'analyseur doit être ré étalonné.

4.3 Contre indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Nouveaux dépendants d'un shunt droit 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

Réponse insuffisante

Si la réponse clinique après 4 à 6 heures d'administration de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé reste insuffisante Messer, les points suivants sont à prendre en considération :

En cas de transfert des patients traités vers un autre hôpital, il convient de s'assurer que du monoxyde d'azote est disponible durant le transport afin d'éviter une aggravation de l'état clinique due à l'arrêt brutal du traitement par Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé. L'absence d'amélioration ou la dégradation de l'état clinique doivent faire envisager le recours à l'oxygénation par circulation extracorporelle si cette option est accessible et que le cas clinique répond aux critères de ses indications.

Populations particulières

Dans les études cliniques, l'efficacité de l'administration de monoxyde d'azote inhalé n'a pas été démontrée chez les patients présentant une hernie diaphragmatique congénitale.

Le traitement par le monoxyde d'azote inhalé peut aggraver l'insuffisance cardiaque en cas de shunt gauche droite. Cela est dû à la vasodilatation pulmonaire délétère causée par le monoxyde d'azote inhalé, qui entraîne une augmentation supplémentaire de l'hyperperfusion pulmonaire préexistante, pouvant provoquer une insuffisance cardiaque antérograde ou rétrograde. Il est donc recommandé de contrôler l'hémodynamique centrale par cathétérisme de l'artère pulmonaire ou échocardiographie avant l'administration de monoxyde d'azote. Le monoxyde d'azote inhalé doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une malformation cardiaque complexe, lorsqu'il est important que la pression soit élevée dans l'artère pulmonaire pour maintenir la circulation.

Le monoxyde d'azote inhalé doit également être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche et une pression capillaire pulmonaire (PCP) initiale car ils peuvent avoir un risque accru de développement d'une insuffisance cardiaque (par exemple œdème pulmonaire).

Arrêt du traitement

L'administration de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé 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) par effet rebond. Une détérioration de l'oxygénation et une élévation de la PAP peuvent également survenir chez les nouveaux nés qui ne présentent pas de réponse apparente à l'administration de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé. Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être effectué avec précaution.

Résumé des caractéristiques du produit

En cas de transfert de patients nécessitant l'administration continue de monoxyde d'azote inhalé vers d'autres établissements pour un traitement supplémentaire, des dispositions doivent être prises afin de garantir l'administration continue pendant le transport. Le médecin doit avoir accès à un système d'administration de monoxyde d'azote de secours au chevet du patient.

Formation de méthémoglobine

Une grande partie du monoxyde d'azote administré par voie inhalée est absorbée par voie systémique. Les produits finaux du monoxyde d'azote qui entrent dans la circulation systémique sont essentiellement la méthémoglobine et des nitrates. Le taux sanguin de méthémoglobine doit être surveillé (voir rubrique 4.2).

Formation de dioxyde d'azote (NO₂)

Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O₂) et le monoxyde d'azote formé ainsi peut provoquer une inflammation et des lésions des voies respiratoires. La dose de monoxyde d'azote doit être réduite si la concentration de NO₂ est supérieure à 0,5 ppm.

Effets sur les plaquettes

Les études chez des modèles animaux ont montré que le monoxyde d'azote peut interférer sur l'hémostase en entraînant une augmentation du temps de saignement. Les données chez l'homme adulte sont contradictoires et il n'a pas été observé d'augmentation des complications hémorragiques dans les études randomisées contrôlées menées chez des nouveau nés à terme et des prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiante.

Il est recommandé de surveiller régulièrement l'hémostase et le temps de saignement en cas d'administration de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé pendant plus de 24 heures chez les patients présentant des anomalies plaquettaires fonctionnelles ou quantitatives, un taux faible de facteur de coagulation ou recevant un traitement anticoagulant.

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.

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 dans le traitement de la détresse respiratoire hypoxémiante ne peut être exclue. L'effet des produits donneurs de NO tels que le nitroprussiate de sodium et la nitroglycérine peut potentialiser l'effet de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé sur le risque de développement d'une méthémoglobinémie. L'administration de monoxyde d'azote inhalé avec la tolazoline, la dopamine, la dobutamine, des corticoïdes, des surfactants et en ventilation haute fréquence a été bien tolérée.

L'utilisation combinée avec d'autres vasodilatateurs (par exemple sildénafil) pas été étudiée de façon approfondie. Les données disponibles semblent indiquer des effets additifs sur la circulation centrale, la pression artérielle pulmonaire et la fonction ventriculaire droite. La prudence est recommandée en cas d'association du monoxyde d'azote inhalé avec d'autres vasodilatateurs agissant sur les systèmes GMPc et AMPc.

Le risque de formation de méthémoglobine est augmenté en cas d'administration concomitante de substances méthémoglobinisantes avec le monoxyde d'azote (par exemple nitrites d'alkyles et

Résumé des caractéristiques du produit

sulfamides). Les produits connus pour entraîner une augmentation du taux de méthémoglobine doivent donc être utilisés avec prudence pendant le traitement par le monoxyde d'azote inhalé. La prilocaïne, qu'elle soit administrée sous forme de préparations orales, parentérales ou topiques, peut provoquer une méthémoglobinémie. Des précautions s'imposent en cas d'administration concomitante de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé avec des médicaments contenant de la prilocaïne.

En présence d'oxygène, le monoxyde d'azote est rapidement oxydé pour former des dérivés toxiques pour l'épithélium bronchique et la membrane alvéolo capillaire. Le dioxyde d'azote est le principal composé formé, qui peut provoquer une inflammation et des lésions des voies respiratoires. Des données chez l'animal semblent également indiquer une sensibilité accrue aux infections respiratoires après l'exposition à de faibles concentrations de NO₂. La concentration de NO₂ doit être inférieure à 0,5 ppm pendant l'administration de monoxyde d'azote à des doses inférieures à 20 ppm. Si à tout moment, la concentration de NO₂ est supérieure à 1 ppm, la dose de monoxyde d'azote doit immédiatement être diminuée. (Voir rubrique 4.2 pour des informations sur la surveillance concernant le NO₂).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du monoxyde d'azote chez la femme enceinte. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Allaitement

On ne sait pas si le monoxyde d'azote est excrété dans le lait maternel.

Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement.

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'études de 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'arrêt brutal du traitement par monoxyde d'azote inhalé peut provoquer un effet rebond, une diminution de l'oxygénation et une augmentation de la pression centrale entraînant une diminution de la pression artérielle systémique. L'effet rebond est l'effet indésirable le plus fréquent observé lors du traitement par monoxyde d'azote inhalé. Il peut être observé dès le début du traitement ou plus tard.

Dans une étude clinique (NINOS), l'incidence et la sévérité des événements indésirables d'hémorragie intracrânienne, d'hémorragie de grade IV, de leucomalacie périventriculaire, d'infarctus cérébral, de crises convulsives nécessitant un traitement anticonvulsivant, d'hémorragie pulmonaire ou d'hémorragie digestive ont été comparables entre les groupes de traitement.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci dessous présente les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation de monoxyde d'azote inhalé dans l'étude CINRGI menée chez 212 nouveau nés ou décrits chez des nouveau nés (âgés de moins d'un mois) depuis la commercialisation. Les catégories de fréquence sont présentées selon la convention suivante :

Très fréquent $(\geq 1/10)$

Résumé des caractéristiques du produit

Fréquent	(≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent	(≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare	(≥ 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	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie ^a	-	Méthémoglobémie ^a	-	-	-
Affections du système nerveux	-	-	-	-	-	Céphalées ^c Sensations vertigineuses ^c
Affections cardiaques	-	-	-	-	-	Bradycardie ^b (après l'arrêt brutal du traitement)
Affections vasculaires	-	Hypotension ^{a,b,d}	-	-	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Atélectasie ^a	-	-	-	Hypoxie ^{b,d} Dyspnée ^c Gêne thoracique ^c Sécheresse de la gorge ^c

^a Observés dans l'étude clinique

^b Rapportés depuis la commercialisation

^c Rapportés depuis la commercialisation, présentés par le personnel soignant à la suite d'une exposition accidentelle.

^d Données de pharmacovigilance, effets liés au sevrage brutal du médicament et/ou à des défaillances du système d'administration. Des effets rebond rapides tels qu'une augmentation de la vasoconstriction pulmonaire et une hypoxie après l'arrêt brutal du traitement par le monoxyde d'azote inhalé, précipitant un collapsus cardiovasculaire, ont été décrits.

Description de certains effets indésirables

Le traitement par le monoxyde d'azote inhalé peut entraîner une augmentation du taux de méthémoglobine.

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

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptôme

Un surdosage de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé se manifestera par une augmentation des taux de méthémoglobine et de NO₂. Un taux élevé de NO₂ peut provoquer

Résumé des caractéristiques du produit

des lésions pulmonaires aiguës. Une élévation de la méthémoglobine diminue la capacité de transport de l'oxygène dans le sang circulant.

Conduite à tenir

Au cours des études cliniques, des concentrations de $\text{NO}_2 > 3$ ppm ou les taux sanguins de méthémoglobine $> 7\%$ ont régressés avec la diminution de la dose de monoxyde d'azote inhalé ou l'interruption du traitement.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système respiratoire, code ATC : R07AX01.

Mécanisme d'action

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 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, ce qui entraîne une vasodilatation. Après inhalation, le monoxyde d'azote induit une vasodilatation pulmonaire sélective.

Effets pharmacodynamiques

Le monoxyde d'azote inhalé semble augmenter la pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel (PaO_2) en induisant une dilatation des vaisseaux pulmonaires dans les zones les mieux ventilées du poumon, ce qui redistribue le flux sanguin pulmonaire des régions du poumon dans lesquelles le rapport ventilation/perfusion (V/Q) est faible vers les régions présentant un rapport ventilation/perfusion normal.

L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau né (HTAPPN) peut survenir sous forme d'anomalie congénitale primitive, ou être secondaire à d'autres pathologies, telles que syndrome d'inhalation méconiale, pneumonie, sepsis, 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 présentant un syndrome d'HTAPPN, le monoxyde d'azote inhalé peut améliorer l'oxygénation (comme le montrent les augmentations significatives de la PaO_2).

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du monoxyde d'azote inhalé a été étudiée chez des nouveau-nés à terme et des prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiant d'étiologies variées.

Dans l'étude NINOS, 235 nouveau nés présentant une détresse respiratoire hypoxémiant ont été randomisés pour recevoir 100 % d' O_2 avec ($n = 114$) ou sans ($n = 121$) monoxyde d'azote à une concentration initiale de 20 ppm avec diminution de la dose dès que possible, pendant une durée médiane d'exposition de 40 heures. L'objectif de cette étude en double aveugle, randomisée, contrôlée *versus* placebo, était de déterminer si le monoxyde d'azote inhalé réduirait l'incidence de décès et/ou le recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO). Chez les nouveau nés ne présentant pas une réponse complète à la dose de 20 ppm, la réponse à la dose de 80 ppm de monoxyde d'azote ou du gaz de contrôle a été évaluée. L'incidence combinée de décès et/ou d'instauration de l'ECMO (critère d'évaluation principal défini prospectivement) a montré un bénéfice significatif pour le groupe traité par le monoxyde d'azote (46 % *versus* 64 %, $P = 0,006$). Les données semblent de plus indiquer

Résumé des caractéristiques du produit

l'absence de bénéfice supplémentaire avec la dose plus élevée de monoxyde d'azote. Les événements indésirables rapportés sont survenus à des taux d'incidence comparables dans les deux groupes. Les résultats des examens de suivi à l'âge de 18 à 24 mois ont été similaires dans les deux groupes en termes d'évaluations mentales, motrices, auditives et neurologiques.

Dans l'étude CINRGI, 186 nouveau nés à terme et prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiante et sans hypoplasie ont été randomisés pour recevoir du monoxyde d'azote (n = 97) ou de l'azote (placebo ; n = 89) à une dose initiale de 20 ppm, diminuée à 5 ppm en 4 à 24 heures, avec une durée médiane d'exposition de 44 heures. Le critère d'évaluation principal défini prospectivement était le recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle. Le nombre de nouveau nés nécessitant l'ECMO a été significativement plus faible dans le groupe monoxyde d'azote que dans le groupe témoin (31 % *versus* 57 %, $P < 0,001$). Une amélioration significative de l'oxygénation, mesurée par la PaO₂, l'index d'oxygénation (IO) et le gradient alvéolo artériel a été observée dans le groupe monoxyde d'azote ($P < 0,001$ pour tous les paramètres). Chez les 97 patients traités par le monoxyde d'azote, le traitement par le médicament expérimental a été arrêté chez 2 patients (2 %) en raison d'un taux de méthémoglobine supérieur à 4 %. La fréquence et le nombre des effets indésirables ont été comparables dans les deux groupes de l'étude.

Une augmentation de la pression artérielle pulmonaire due à la vasoconstriction pulmonaire est fréquemment observée lors d'une chirurgie cardiaque. Il a été démontré que le monoxyde d'azote inhalé réduit de façon sélective la résistance vasculaire pulmonaire et diminue la pression artérielle pulmonaire élevée. Cela peut augmenter la fraction d'éjection ventriculaire droite. Ces effets entraînent à leur tour une amélioration de la circulation sanguine et de l'oxygénation dans la circulation pulmonaire.

Dans l'étude INOT27, 795 nouveau nés prématurés (d'âge gestationnel < 29 semaines) présentant une détresse respiratoire hypoxémiante ont été randomisés pour recevoir du monoxyde d'azote (n = 395) à une dose de 5 ppm ou de l'azote (placebo ; n = 400), le traitement étant instauré au cours des 24 premières heures de vie, et ont été traités pendant une durée allant d'au moins 7 jours jusqu'à 21 jours. Le résultat principal des critères d'efficacité combinés de décès ou de dysplasie broncho pulmonaire (DBP) à l'âge gestationnel de 36 semaines n'a pas été significativement différent entre les groupes, même après ajustement pour l'âge gestationnel ($P = 0,40$) ou le poids de naissance ($P = 0,41$) comme covariables. L'incidence globale d'hémorragies intraventriculaires a été de 114 (28,9 %) chez les nouveau nés traités par le monoxyde d'azote *versus* 91 (22,9 %) chez les nouveau nés du groupe témoin. Le nombre total de décès à la semaine 36 a été légèrement plus élevé dans le groupe monoxyde d'azote ; 53/395 (13,4 %) *versus* 42/397 (10,6 %) dans le groupe témoin. L'étude INOT25, visant à évaluer les effets du monoxyde d'azote chez des nouveau nés prématurés hypoxiques, n'a pas montré d'amélioration chez les nouveau nés vivants ne présentant pas de DBP. Cependant, il n'a pas été observé de différence dans l'incidence d'hémorragies intraventriculaires (HIV) ou de décès dans cette étude. L'étude BALLR1, visant également à évaluer les effets du monoxyde d'azote chez des nouveau nés prématurés, mais en instaurant le traitement à l'âge de 7 jours et à une dose de 20 ppm, a montré une augmentation significative des nouveau nés vivants ne présentant pas de DBP à l'âge gestationnel de 36 semaines (121 [45 %] *versus* 95 [35,4 %] ; $P < 0,028$). Il n'a pas été observé de signes d'augmentation des effets indésirables 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 peut réagir avec l'anion superoxyde (O₂⁻) pour former du peroxyde d'azote, un composé instable pouvant provoquer des lésions tissulaires par des réactions d'oxydoréduction. De plus, le monoxyde d'azote possède une affinité pour les métalloprotéines et il peut également réagir avec les groupements SH des protéines et former des composés nitrosylés. La pertinence clinique de la réactivité chimique du monoxyde d'azote dans les tissus n'est pas connue. Les études montrent que le monoxyde d'azote exerce des effets pharmacodynamiques pulmonaires à des concentrations de seulement 1 ppm dans les voies respiratoires.

Résumé des caractéristiques du produit

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le monoxyde d'azote inhalé dans tous les sous groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et d'autres maladies cardio pulmonaires (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

La pharmacocinétique du monoxyde d'azote a été étudiée chez des sujets adultes. Après inhalation, le monoxyde d'azote est absorbé par voie systémique. La majeure partie traverse le lit capillaire pulmonaire où elle se lie à l'hémoglobine dont la saturation en oxygène est de 60 % à 100 %. A ce niveau de saturation en oxygène, le monoxyde d'azote se lie principalement à l'oxyhémoglobine pour former la méthémoglobine et des nitrates. Lorsque la saturation en oxygène est faible, le monoxyde d'azote peut se lier à la désoxyhémoglobine pour former un composé intermédiaire, la nitrosylhémoglobine, qui est transformée en oxydes d'azote et méthémoglobine au contact de l'oxygène. Dans l'appareil pulmonaire, le monoxyde d'azote peut réagir avec l'oxygène et l'eau pour former respectivement du dioxyde d'azote et des nitrites, qui réagissent avec l'oxyhémoglobine pour produire de la méthémoglobine et des nitrates. Par conséquent, les produits finaux du monoxyde d'azote qui entrent dans la circulation systémique sont principalement la méthémoglobine et les nitrates.

Biotransformation

Le devenir de la méthémoglobine a été étudié en fonction du temps et de la concentration d'exposition au monoxyde d'azote chez des nouveau nés présentant une insuffisance respiratoire. Les concentrations de méthémoglobine ont augmenté pendant les 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 monoxyde d'azote 5 ppm et 20 ppm, mais ont atteint environ 5 % dans le groupe monoxyde d'azote 80 ppm. Des taux de méthémoglobine > 7 % n'ont été atteints que chez les patients recevant 80 ppm, qui représentaient 35 % du groupe. Le temps moyen pour atteindre le taux maximal de méthémoglobine a été de 10 ± 9 (ET) heures (médiane, 8 heures) chez ces 13 patients, mais la valeur n'a pas excédé 7 % pendant 40 heures chez un patient.

Élimination

Les nitrates ont été identifiés comme le métabolite principal du monoxyde d'azote excrété dans les urines, en représentant plus de 70 % de la dose de monoxyde d'azote inhalée. Les nitrates sont éliminés du plasma par voie rénale à une vitesse proche du débit de filtration glomérulaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

La toxicité aiguë est liée à l'anoxie résultant des taux élevés de méthémoglobine.

Le monoxyde d'azote est génotoxique dans certains systèmes de tests. Aucune preuve d'effet cancérigène n'est apparue chez le rat, à des expositions par inhalation allant jusqu'à la dose recommandée (20 ppm) pendant 20 h/jour pour une durée allant jusqu'à deux ans. Des expositions plus élevées n'ont pas été étudiées.

Il n'a pas été réalisé d'études de toxicité sur la reproduction.

Résumé des caractéristiques du produit

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Azote.

6.2 Incompatibilités

En présence d'oxygène, le NO forme rapidement du NO₂, voir rubrique 4.5.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 50°C.

Toutes les réglementations concernant la manipulation des récipients sous pression doivent être respectées.

Conserver dans la bouteille d'origine. Ne pas transférer le contenu de la bouteille d'origine dans une autre bouteille.

Les bouteilles de gaz doivent être entreposées à l'intérieur dans des locaux bien ventilés ou à l'extérieur dans des abris ventilés, à l'abri de la pluie et du soleil direct.

Protéger les bouteilles de gaz des chocs, des chutes, des substances oxydantes et inflammables, de l'humidité et des sources de chaleur ou d'ignition.

Stockage dans le service de pharmacie

Les bouteilles de gaz doivent être conservées dans un local aéré, propre et fermé à clé, réservé au stockage des gaz à usage médical, où un emplacement séparé doit être réservé au stockage des bouteilles de monoxyde d'azote.

Stockage dans le service médical

Les bouteilles de gaz doivent être installées à un emplacement disposant d'un équipement approprié pour les maintenir en position verticale.

Transport des bouteilles de gaz

Les bouteilles de gaz doivent être transportées à l'aide de matériel approprié, pour les protéger des risques de chocs et de chutes.

Lors du transfert inter ou intra hospitalier des malades traités par le monoxyde d'azote, les bouteilles de gaz doivent être séparées et bien arrimées de manière à les maintenir en position verticale et d'éviter le risque de chute ou une modification intempestive du débit. Une attention toute particulière doit également être portée à la fixation du manodétendeur afin d'éviter les risques de ruptures accidentelles.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Bouteilles de gaz en aluminium de 2 litres, 10 litres et 20 litres (identification par ogive bleu turquoise et corps blanc) remplies sous une pression de 200 bars, munies d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique.

Capacité en eau de la bouteille [1]	Volume équivalent de monoxyde d'azote gazeux en litres à 1 bar et 15°C
2	381

Résumé des caractéristiques du produit

10	1903
20	3806

Présentations :

- Bouteille de gaz en aluminium de 2 litres.
- Bouteille de gaz en aluminium de 10 litres.
- Bouteille de gaz en aluminium de 20 litres.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé

Lors du branchement d'une bouteille de Monoxyde d'azote Messer 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé au système d'administration, toujours vérifier que la concentration de la bouteille est identique à celle pour laquelle le système est configuré.

Afin d'éviter tout incident, les instructions ci dessous doivent absolument être absolument suivies :

- vérifier le bon état du matériel avant utilisation ;
- les bouteilles de gaz doivent être bien arrimées afin d'éviter une chute intempestive ;
- le robinet ne doit pas être ouvert brutalement et doit être ouvert lentement ;
- ne pas manipuler une bouteille dont le robinet n'est pas protégé par un chapeau ou une enveloppe protectrice ;
- purger le manodétendeur avec le mélange azote monoxyde d'azote avant chaque utilisation afin d'empêcher l'inhalation de dioxyde d'azote ;
 - ne pas utiliser ou réparer un robinet défectueux. Le renvoyer au distributeur/fabricant ;
 - ne pas serrer à la pince le manodétendeur car cela pourrait écraser le joint ;

Tous les équipements, y compris les connecteurs, les tubes et les circuits, utilisés pour administrer du monoxyde d'azote, doivent être constitués de matériaux compatibles avec le gaz. Du point de vue de la corrosion, le système d'alimentation peut être divisé en deux zones: 1) De la soupape de la bouteille de gaz à l'humidificateur (gaz sec) et 2) De l'humidificateur à la sortie (gaz humide qui peut contenir du NO₂). Les tests montrent que des mélanges secs de monoxyde d'azote peuvent être utilisés avec la plupart des matériaux. Cependant, la présence de dioxyde d'azote et d'humidité crée une atmosphère agressive. Parmi les matériaux de construction métalliques, seul l'acier inoxydable peut être conseillé. Les polymères testés qui peuvent être utilisés dans les systèmes d'administration de monoxyde d'azote comprennent le polyéthylène (PE) et le polypropylène (PP). Le caoutchouc butylé, le polyamide et le polyuréthane ne peuvent pas être utilisés. Le polytrifluorochloroéthylène, le copolymère hexafluoropropène-vinylidène et le polytétrafluoroéthylène ont été largement utilisés avec du monoxyde d'azote pur et d'autres gaz corrosifs. Ils ont été considérés comme tellement inertes que des tests n'étaient pas nécessaires.

L'installation d'un système de pipeline de monoxyde d'azote avec station d'approvisionnement de bouteilles de gaz, réseau fixe et unités terminales est interdite.

En général, il n'est pas nécessaire de récupérer les excédents de gaz. Il faut toutefois prendre en considération la qualité de l'air ambiant sur le lieu de travail, et les traces de concentrations de NO ou NO₂ / NO_x ne doivent pas dépasser les limites nationales d'exposition professionnelle. L'exposition accidentelle au monoxyde d'azote par du personnel hospitalier a été associée à des effets indésirables (voir rubrique 4.8).

Instruction pour l'élimination de la bouteille

Lorsque la bouteille de gaz est vide, ne pas la jeter. Les bouteilles de gaz vides seront collectées par le fournisseur.

Résumé des caractéristiques du produit

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

Messer Belgium N.V.
Nieuwe Weg 1 - Haven 1053
2070 Zwijndrecht
Belgique

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

BE458755

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

Date de la première autorisation : 19.05.2014
Date de dernier renouvellement : 25.09.2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 03/2025
Date d'approbation : 05/2025