

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

INOmax[®]
monoxyde d'azote pour inhalation

100 ppm
800 ppm

Distribué par :
C.R.I.
4 Innovation Drive
Dundas ON
Canada L9H 7P3

Fabriqué par :
INO Therapeutics,
une filiale d'Ikaria, Inc.

Perryville III Corporate Park,
53 Frontage Road, Third Floor
Hampton, NJ 08827-9001 (É.-
U.)

Numéro de contrôle :
167232

Date de révision :
12 février 2014

NC initial : 9 août 2013

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

INOmax[®] **monoxyde d'azote pour inhalation**

100 ppm
800 ppm

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le monoxyde d'azote est un composé produit par de nombreuses cellules de l'organisme. Il décontracte le muscle lisse vasculaire en se liant au radical hème de la guanylate cyclase cytosolique, activant la guanylate cyclase et augmentant les concentrations intracellulaires de guanosine cyclique-3',5' monophosphate qui entraînent alors une vasodilatation. Lorsqu'il est inhalé, le monoxyde d'azote produit une vasodilatation pulmonaire sélective. Le monoxyde d'azote est très rapidement inactivé en se liant à l'hémoglobine. Ainsi, lorsqu'il est délivré par inhalation, le monoxyde d'azote améliore l'adéquation V/Q et agit comme un vasodilatateur pulmonaire sélectif.

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

Conséquences sur le tonus vasculaire pulmonaire dans l'HTAPP du nouveau-né : l'hypertension pulmonaire persistante (HTAPP) du nouveau-né est une anomalie primitive du développement ou apparaît secondairement à d'autres affections comme le syndrome d'aspiration du méconium, une pneumonie, un sepsis, une maladie des membranes hyalines, une hernie diaphragmatique congénitale ou une hypoplasie pulmonaire. Dans ces affections, la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) est élevée, ce qui aboutit à une hypoxémie secondaire au shunt droite-gauche du fait de la persistance du canal artériel et du foramen ovale. L'inhalation de monoxyde d'azote abaisse l'indice d'oxygénation (IO = pression moyenne des voies respiratoires en cm d'H₂O x fraction de la concentration d'oxygène inspiré [FiO₂] x 100 divisé par la concentration artérielle systémique en mmHg [PaO₂]) et élève la PaO₂.

Études cliniques

L'efficacité d'INOmax a été étudiée chez des nouveau-nés à terme et légèrement prématurés présentant une insuffisance respiratoire hypoxique ayant de multiples causes dont l'indice d'oxygénation était ≥ 25 cm H₂O/mmHg.

Dans une analyse post hoc des données provenant d'un sous-groupe de patients des études NINOS et CINRGI, le bénéfice clinique mesuré par l'administration d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) a été supérieur pour le sous-groupe de patients ne satisfaisant pas aux critères d'ECMO à leur inclusion dans

l'étude (NINOS) ou dont l'IO de la ligne de base était inférieur à 40 cm H₂O/mmHg (CINRGI).

Étude NINOS : Le groupe NINOS (Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study : Étude sur le monoxyde d'azote inhalé chez les nouveau-nés) a mené une étude multicentrique randomisée, à double insu, contre placebo, avec 235 nouveau-nés (≥ d'âge gestationnel 34 semaines) ayant une insuffisance respiratoire hypoxique et un IO ≥ 25 cm H₂O/mmHg.

L'objectif de l'étude était de déterminer si le monoxyde d'azote inhalé pouvait réduire le risque de survenue du décès et/ou de début de l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) dans une cohorte prospective de nouveau-nés nés à terme ou légèrement prématurés et ayant une insuffisance respiratoire ne répondant pas au traitement conventionnel. L'insuffisance respiratoire hypoxique était causée par un syndrome d'aspiration du méconium (49 %), une pneumonie ou un sepsis (21 %), une hypertension pulmonaire primitive (HTAPP) idiopathique du nouveau-né (17 %) ou un syndrome de détresse respiratoire (11 %). Des nourrissons âgés au maximum de 14 jours (moyenne : 1,7 jour) ayant une PaO₂ moyenne de 46 mmHg et un indice moyen d'oxygénation (IO) de 43 cm H₂O/mmHg ont été initialement randomisés pour recevoir de l'oxygène (O₂) à 100 % avec (n = 114) ou sans (n = 121) 20 ppm de monoxyde d'azote pendant une période pouvant atteindre 14 jours. La réponse au médicament de l'étude a été définie par la variation par rapport à la ligne de base de la PaO₂ 30 minutes après le début du traitement (réponse complète = > 20 mmHg, partielle = 10-20 mmHg, absence de réponse = < 10 mmHg). Les nouveau-nés ayant une réponse autre que complète ont été évalués à la recherche d'une réponse avec 80 ppm de monoxyde d'azote ou un gaz témoin. Les principaux résultats pour la population en intention de traiter (ITT) sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 :
Résumé des résultats cliniques de l'étude NINOS
Population en intention de traiter

	Témoin (n = 121)	NO (n = 114)	p	Taux de réduction absolue (%)	Taux de réduction relative (%)
Décès ou ECMO ^{a,b}	77 (64 %)	52 (46 %)	0,006	-18,0	-28,3
Décès	20 (17 %)	16 (14 %)	0,60	Sans objet	Sans objet
ECMO	66 (55 %)	44 (39 %)	0,014	-15,9	-29,2

^a Oxygénation par membrane extracorporelle.

^b Le décès ou la nécessité d'une ECMO ont constitué le principal critère d'évaluation.

Bien que l'incidence des décès à l'âge de 120 jours ait été comparable dans les deux groupes (NO : 14 %; témoins : 17 %), significativement moins de nourrissons ont nécessité une ECMO dans le groupe recevant le monoxyde d'azote par rapport au groupe témoin (39 % contre 55 %, p = 0,014). L'incidence combinée des décès et du déclenchement d'une ECMO a fait apparaître un net avantage en faveur du groupe traité par le monoxyde d'azote (46 % contre 64 %, p = 0,006).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité déterminé par le gaz véritablement reçu a été évalué dans une analyse post hoc dont les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2 :
Résumé des résultats cliniques de l'étude NINOS
Population ayant véritablement reçu un gaz**

	Témoin (n = 116)	NO (n = 119)	p	Taux de réduction absolue (%)	Taux de réduction relative (%)
Décès ou ECMO ^{a,b}	72 (62 %)	57 (48 %)	0,036	-14,2	-22,8
Décès	18 (16 %)	18 (15 %)	1,000	Sans objet	Sans objet
ECMO	62 (53 %)	48 (40 %)	0,050	-13,1	-24,5

^a Oxygénation par membrane extracorporelle.

^b Le décès ou la nécessité d'une ECMO ont constitué le principal critère d'évaluation.

Le taux de réponse (réponse complète, réponse partielle, absence de réponse) à 20 ppm de monoxyde d'azote inhalé pour la population ayant véritablement reçu un gaz a été également déterminé dans une analyse post hoc et est présenté dans le Tableau 3.

**Tableau 3 :
Taux de réponse au gaz de l'étude
Population ayant véritablement reçu un gaz**

Réponse	Placebo (n = 112)	NO (n = 117)
Réponse complète (augmentation de la PaO ₂ > 20 Torr à 30 minutes)	16 (14,3 %)	58 (49,6 %)
Réponse partielle (augmentation de la PaO ₂ de 10-20 Torr à 30 minutes)	13 (11,6 %)	17 (14,5 %)
Absence de réponse (augmentation de la PaO ₂ < 10 Torr à 30 minutes)	83 (74,1 %)	42 (35,9 %)

Des données ont également montré que seulement 5,5 % des nouveau-nés qui ne répondaient pas ou ne répondaient que partiellement au traitement par monoxyde d'azote inhalé à la dose de 20 ppm présentaient une réponse complète à la dose de 80 ppm de monoxyde d'azote inhalé, indiquant que cette dernière dose de 80 ppm n'apportait pas d'avantages supplémentaires. Ces résultats concordent avec les conclusions tirées de la population en intention de traiter initiale.

Le taux de décès ou d'administration d'ECMO a été évalué par une analyse post hoc de la population ayant véritablement reçu un gaz selon sa réponse initiale à l'inhalation de 20 ppm de monoxyde d'azote; les résultats en sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 :
Effet de l'administration d'ECMO en fonction de la réponse initiale
Population ayant véritablement reçu un gaz

Réponse	Taux de décès ou d'ECMO				
	Placebo (n = 112)	NO (n = 117)	p*	Taux de réduction absolue (%)	Taux de réduction relative (%)
Ont complètement répondu au cours des 30 premières minutes**	8/16 (50 %)	15/58 (25,9 %)	0,076	-24,1	-48,2
Réponse partielle ou absence de réponse au cours des 30 premières minutes	63/96 (65,6 %)	40/59 (67,8 %)	0,862	2,2	3,4

* valeur de p calculée par le test exact de Fisher bilatéral

** La réponse complète était définie par une augmentation ≥ 20 mmHg de la PaO₂ après 30 minutes de traitement par le gaz.

Ces résultats ont montré que les taux de décès ou d'administration d'ECMO ont été différents entre les groupes en fonction de la réponse initiale à l'inhalation de 20 ppm de monoxyde d'azote, indiquant que les patients qui n'ont pas d'emblée une réponse complète au monoxyde d'azote inhalé au cours des 30 premières minutes de traitement n'ont pas bénéficié de façon significative du traitement.

Le groupe recevant le monoxyde d'azote a eu des augmentations de la PaO₂ et des baisses de l'IO et du gradient alvéolo-artériel d'oxygène significativement plus importantes que le groupe témoin (p < 0,001 pour tous les paramètres).

Le médicament de l'étude n'a été arrêté chez aucun nourrisson pour un motif de toxicité. Le monoxyde d'azote inhalé n'a eu aucun effet détectable sur la mortalité. L'incidence des événements indésirables signalés au cours de l'étude NINOS a été comparable dans les deux groupes de traitement. (Voir **Réactions indésirables**).

Étude CINRGI : Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, contre placebo, à double insu, ayant inclus 186 nouveau-nés à terme ou légèrement prématurés (âge gestationnel ≥ 34 semaines) souffrant d'hypertension pulmonaire et d'insuffisance respiratoire hypoxique, avec un IO ≥ 25 cm H₂O/mmHg. L'objectif principal de l'étude était de déterminer si INOmax pouvait réduire l'administration d'ECMO chez ces patients. L'insuffisance respiratoire hypoxique était provoquée par un syndrome d'aspiration du méconium (35 %), une HTAPP idiopathique (30 %), une pneumonie/un sepsis (24 %) ou un syndrome de détresse respiratoire (8 %). Les patients ayant une PaO₂ moyenne de 54 mmHg et un IO moyen de 44 cm H₂O/mmHg ont été randomisés pour recevoir 20 ppm d'INOmax (n = 97) ou de l'azote (placebo; n = 89) en plus de leur assistance ventilatoire. Les patients affichant une PaO₂ > 60 mmHg et un pH < 7,55 étaient progressivement sevrés à 5 ppm d'INOmax ou passés au placebo. La durée maximum du traitement par INOmax a été de 96 heures. Les principaux résultats de l'étude CINRGI sont présentés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 :
Résumé des résultats cliniques de l'étude CINRGI**

	Placebo	INOmax	p	Taux de réduction absolue (%)	Taux de réduction relative (%)
ECMO ^{a,b}	51/89 (57 %)	30/97 (31 %)	< 0,001	-26,4	-46,0
Décès	5/89 (6 %)	3/97 (3 %)	0,48	Sans objet	Sans objet

^a Oxygénation par membrane extracorporelle.

^b L'ECMO était le principal critère d'évaluation de cette étude.

Significativement moins de nouveau-nés ont eu besoin d'une ECMO dans le groupe INOmax comparativement au groupe témoin (31 % contre 57 %, $p < 0,001$). Bien que le nombre de décès ait été comparable dans les deux groupes (INOmax : 3 %; placebo : 6 %), l'incidence combinée des décès et de l'administration d'ECMO a diminué dans le groupe INOmax (33 % contre 58 %, $p < 0,001$).

De plus, le groupe INOmax avait une oxygénation significativement améliorée d'après les mesures de la PaO₂, de l'IO et du gradient alvéolo-artériel ($p < 0,001$ pour tous les paramètres). Parmi les 97 patients traités par INOmax, 2 (2 %) ont été retirés de l'étude du médicament en raison de taux de méthémoglobine > 4 %. La fréquence et le nombre des événements indésirables signalés ont été semblables dans les deux groupes de l'étude (voir **Réactions indésirables**).

INDICATION ET UTILISATION CLINIQUE

INOmax, associé à un soutien ventilatoire et d'autres médicaments appropriés, est indiqué pour le traitement des nouveau-nés à terme ou légèrement prématurés (\geq 34 semaines) ayant une insuffisance respiratoire hypoxique associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension pulmonaire pour améliorer l'oxygénation et diminuer le besoin d'une oxygénation par membrane extracorporelle.

L'innocuité et l'efficacité d'INOmax ont été établies chez une population de patients recevant d'autres traitements pour insuffisance respiratoire hypoxique incluant des vasodilatateurs, des solutés intraveineux, un traitement par bicarbonates et une ventilation mécanique.

Au cours des essais cliniques, l'utilisation d'INOmax n'a eu aucune efficacité chez les patients ayant une hernie diaphragmatique congénitale.

Une étude de pharmacovigilance adaptée, portant sur une durée minimum de 5 ans, sera menée par INO Therapeutics pour confirmer les effets à long terme associés à l'utilisation d'INOmax (monoxyde d'azote inhalé) chez les nouveau-nés.

CONTRE-INDICATIONS

Chez les patients présentant de rares anomalies congénitales cardiovasculaires dans lesquelles l'oxygénation systémique dépend entièrement du shunt extrapulmonaire droite-gauche, l'utilisation d'INOmax risque de diminuer le débit sanguin droite-gauche, ce qui, dans de telles conditions, est potentiellement fatal.

MISES EN GARDE

Shunt gauche-droite

Un traitement par INOmax pourrait aggraver l'insuffisance cardiaque dans le cas d'un shunt gauche-droite. Cela est lié à une vasodilatation pulmonaire non souhaitée provoquée par le monoxyde d'azote inhalé qui aboutit à une augmentation supplémentaire de l'hyperperfusion pulmonaire déjà présente. En conséquence, il est recommandé de procéder à un cathétérisme de l'artère pulmonaire ou à une étude échocardiographique de l'hémodynamique centrale avant l'administration du monoxyde d'azote.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Commencez tout traitement de remplacement dès que l'état de l'enfant le requiert, sans tenir compte de sa réponse ou absence de réponse à INOmax.

Si la réponse clinique est jugée inadéquate 4 à 6 heures après le début du traitement par INOmax, ce qui suit doit être pris en compte. Pour les patients qui sont transférés vers un autre hôpital, et afin de prévenir une aggravation de leur état du fait d'une interruption brutale d'INOmax, la disponibilité de monoxyde d'azote pendant le transport doit être assurée. Un traitement de sauvetage, comme l'ECMO, là où elle est

disponible, doit être envisagé devant une détérioration continue ou une absence d'amélioration, selon les critères définis localement par l'hôpital.

Les effets à long terme associés à l'INOmax, en particulier pour ce qui concerne le développement pulmonaire et neurologique, n'ont pas été établis au-delà de 18 à 24 mois. L'étude de suivi de 18 à 24 mois des patients de l'étude NINOS a reposé sur un nombre relativement faible de patients ayant reçu un placebo (n = 84) ou le monoxyde d'azote inhalé (n = 88), et les données de suivi à un an des patients de l'étude CINRGI ont reposé sur 71 patients dans le groupe placebo et 74 patients dans le groupe du monoxyde d'azote inhalé. Considérant les séquelles potentielles à long terme associées à la maladie sous-jacente (l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né) et les effets inconnus à long terme d'INOmax, la surveillance prolongée de ces bébés est recommandée sur les plans de l'évolution pulmonaire, du développement neurologique, de la croissance et de l'audition.

Les professionnels de santé des unités de néonatalogie qui administrent INOmax doivent être correctement formés à son administration (voir **Formation à l'administration**) et doivent bien connaître le mode d'emploi du système d'administration du monoxyde d'azote. Ils doivent avoir accès 24 heures sur 24 et 365 jours par an au service de soutien technique assuré par le fournisseur pour la délivrance et l'administration de monoxyde d'azote inhalé.

Afin d'éviter des erreurs dans l'administration d'un traitement par monoxyde d'azote, les professionnels de santé qui ont la responsabilité de ce traitement doivent s'assurer que le mode et la marque de l'équipement de ventilation mécanique utilisé sont compatibles avec le système d'administration du monoxyde d'azote.

Hypertension pulmonaire de rebond après l'interruption brutale du traitement

INOmax ne doit pas être interrompu brusquement, car cela peut entraîner une hypertension pulmonaire de rebond (augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire et détérioration de l'oxygénation du sang). Si une hypertension pulmonaire se manifeste, reprendre le traitement immédiatement.

On a décrit des réactions de rebond rapides pouvant précipiter un collapsus cardiopulmonaire, même chez des patients sans amélioration substantielle de l'oxygénation. Le patient doit être traité avec une FiO_2 augmentée et en réinstituant le traitement par monoxyde d'azote inhalé. Quand cela est possible, le traitement par monoxyde d'azote inhalé doit être poursuivi jusqu'à la disparition de la maladie sous-jacente. Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être mené avec prudence. Reportez-vous à la section **Posologie et mode d'administration**.

Une dégradation du niveau d'oxygénation et une élévation de la pression dans l'artère pulmonaire peuvent également survenir chez les nouveau-nés semblant ne pas répondre à l'INOmax. Encore une fois, le sevrage d'INOmax doit être effectué avec prudence. Reportez-vous à la section **Posologie et mode d'administration**.

Méthémoglobinémie

On sait que l'activité de la méthémoglobine réductase est réduite chez les nouveau-nés par rapport aux adultes et que les nourrissons courent, de ce fait, un plus grand risque de développer une méthémoglobinémie. Les concentrations sanguines de méthémoglobine doivent être surveillées, car le monoxyde d'azote pour inhalation est absorbé par voie systémique et les métabolites finaux du monoxyde d'azote pénétrant la circulation générale sont principalement la méthémoglobine et des nitrates.

Reportez-vous à la sous-section **Surveillance de la méthémoglobine** dans la section **Posologie et mode d'administration**.

La méthémoglobinémie augmente avec la dose de monoxyde d'azote. Si les taux de méthémoglobine sont supérieurs à 2,5 %, la dose d'INOmax doit être réduite et l'administration d'un agent réducteur comme le bleu de méthylène peut être envisagée. Après l'interruption ou la réduction du monoxyde d'azote, les taux de méthémoglobine doivent revenir à la ligne de base en quelques heures. Si les taux de méthémoglobine n'ont pas baissé après l'interruption ou la réduction du traitement, des mesures supplémentaires peuvent être justifiées; reportez-vous à la section **Symptômes et traitement en cas de surdosage**.

Lésions des voies respiratoires provoquées par le NO₂

Du NO₂ se forme rapidement dans les mélanges de gaz contenant du monoxyde d'azote et de l'O₂; le monoxyde d'azote peut, par ce biais, provoquer une inflammation et des lésions des voies respiratoires. La dose de monoxyde d'azote doit être réduite si la concentration de dioxyde d'azote dépasse 0,5 ppm. Reportez-vous à la sous-section **Surveillance du dioxyde d'azote** dans la section **Posologie et mode d'administration**.

Dans une étude, les taux de NO₂ ont été < 0,5 ppm lorsque les nouveau-nés recevaient un placebo, 5 ppm et 20 ppm de monoxyde d'azote au cours des premières 48 heures. Dans le groupe recevant 80 ppm, la concentration maximum moyenne de NO₂ était de 2,6 ppm.

Insuffisance cardiaque

Les patients qui avaient une dysfonction ventriculaire gauche traitée par monoxyde d'azote inhalé, même pendant de courtes périodes, ont éprouvé des événements indésirables graves (par exemple, œdème pulmonaire, hausse de la pression capillaire bloquée, aggravation de la dysfonction ventriculaire gauche, hypotension systémique, bradycardie et arrêt cardiaque). Interrompre INOmax pendant l'administration d'un traitement symptomatique.

Temps de saignement

Des modèles animaux ont montré que le monoxyde d'azote peut interagir avec l'homéostasie, entraînant un allongement du temps de saignement. Les données chez l'homme adulte sont contradictoires. Il a été montré que le monoxyde d'azote inhalé multipliait par deux, environ, le temps de saignement dans une petite étude ayant porté sur des lapins et des humains. Il n'y a pas eu, cependant, d'augmentation statistiquement significative des complications hémorragiques au cours des essais

randomisés et contrôlés chez les nouveau-nés à terme et légèrement prématurés présentant une insuffisance respiratoire hypoxique.

Adulte

INOMax n'est pas indiqué pour une utilisation chez l'adulte.

Grossesse

Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec le monoxyde d'azote inhalé. On ignore si l'INOMax peut entraîner des dommages chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut avoir une répercussion sur la capacité de procréation. Une exposition passive au monoxyde d'azote au cours de la grossesse et de l'allaitement doit être évitée. INOMax n'est pas destiné aux adultes.

Allaitement

INOMax n'est pas indiqué pour une utilisation chez l'adulte, y compris chez les mères qui allaitent. On ignore si le monoxyde d'azote passe dans le lait maternel.

Utilisation en pédiatrie

Le monoxyde d'azote pour inhalation a été étudié dans une population de nouveau-nés dont l'âge gestationnel était ≥ 34 semaines et jusqu'à l'âge de 14 jours. Aucune autre information n'est disponible sur son efficacité dans d'autres groupes d'âge. Bien que des études cliniques soient en cours, l'efficacité et l'innocuité d'INOMax chez des nouveau-nés ayant un âge gestationnel inférieur à 34 semaines n'ont pas été établies. INOMax n'est pas indiqué chez les nouveau-nés ayant un âge gestationnel inférieur à 34 semaines.

Interactions médicamenteuses

Des études expérimentales ont suggéré que le monoxyde d'azote et le dioxyde d'azote pouvaient réagir chimiquement avec le surfactant et/ou les protéines du surfactant. Aucune étude formelle n'a été réalisée sur les interactions médicamenteuses et une interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'insuffisance respiratoire hypoxique ne peut pas être exclue à partir des données disponibles. Notamment, bien qu'on ne dispose pas de données pour l'évaluer, la possibilité que des composés donnant du monoxyde d'azote, comme le nitroprussiate de sodium et la nitroglycérine, aient un effet additif avec l'INOMax sur le risque d'apparition d'une méthémoglobinémie ne peut être écartée. INOMax a été administré avec de la tolazoline, dopamine, dobutamine, des stéroïdes, du surfactant, et une ventilation à haute fréquence. INOMax doit être utilisé avec prudence chez des patients recevant des composés donneurs de NO (par exemple nitroprussiate, nitroglycérine, prilocaïne et des substances connues pour augmenter la méthémoglobine) en raison du risque de méthémoglobinémie.

Examens de laboratoire

INOMax doit être administré sous surveillance de la PaO₂, de la méthémoglobine et du NO₂. Les taux de méthémoglobine doivent être mesurés dans un délai d'une heure après le début du traitement par INOMax puis périodiquement pendant toute la durée du traitement à l'aide d'un analyseur capable de distinguer de façon fiable l'hémoglobine fœtale de la méthémoglobine. Reportez-vous à la sous-section

Surveillance de la méthémoglobine et Surveillance du dioxyde d'azote dans la section Posologie et mode d'administration.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les études NINOS et CINRGI n'avaient pas la puissance statistique nécessaire pour détecter de façon significative des différences concernant les événements indésirables entre les groupes placebo et les groupes de traitement par monoxyde d'azote inhalé.

Dans l'essai NINOS, les groupes de traitement ont été comparables pour ce qui concernait l'incidence et la gravité des affections suivantes : hémorragie intracrânienne, hémorragie de grade IV, leucomalacie périventriculaire, infarctus cérébral, crises convulsives nécessitant un traitement anticonvulsivant, hémorragie pulmonaire ou digestive. L'analyse post hoc suivante montre la répartition des événements indésirables sélectionnés dans l'étude NINOS pour la population ayant véritablement reçu le médicament (n = 235).

Événements indésirables sélectionnés dans l'étude NINOS* Population ayant véritablement reçu un gaz

Événements indésirables	Placebo (n = 116)	iNO (toutes doses)** (n = 119)
Fuite d'air	14 (12,1 %)	18 (15,1 %)
Infarctus cérébral ou intracrânien***	21 (18,1 %)	21 (17,6 %)
Crises convulsives nécessitant un traitement	22 (19,0 %)	18 (15,1 %)
Leucomalacie périventriculaire***	3 (2,6 %)	6 (5,0 %)
Autre lésion du SNC	15 (12,9 %)	11 (9,2 %)
Hémorragie pulmonaire***	5 (4,3 %)	5 (4,2 %)
Suintement prolongé de la piqûre au talon	9 (7,8 %)	8 (6,7 %)
Saignement digestif	1 (0,9 %)	1 (0,8 %)
Nouvelle hémorragie intraventriculaire***	6 (5,2 %)	5 (4,2 %)

* L'Étude NINOS avait prévu de ne collecter de façon prospective que les événements indésirables présentant un intérêt particulier; tous les événements indésirables n'ont pas été recueillis de façon systématique.

**Les patients ont reçu au maximum 20 ppm ou 80 ppm de monoxyde d'azote inhalé comme prévu par le protocole de l'étude.

*** Dans une analyse post hoc, il y a eu, parmi les patients n'ayant pas eu d'ECMO et en ne considérant seulement que la dose de 20 ppm, une augmentation du nombre d'événements suivants : infarctus cérébral/intracrânien, leucomalacie périventriculaire, hémorragie pulmonaire, et nouvelle hémorragie intraventriculaire; de telles analyses post hoc présentent toutefois des limites.

Le tableau ci-dessous montre les événements indésirables ayant une incidence d'au moins 5 % avec le traitement par INOmax dans l'étude CINRGI et qui ont été plus fréquents avec l'INOmax qu'avec le placebo.

Événements indésirables dans l'étude CINRGI

Événement indésirable	Placebo (n = 89)	NO inhalé (n = 97)
Hypotension	9 (10 %)	13 (13 %)
Sortie de l'étude	9 (10 %)	12 (12 %)
Atélectasie	8 (9 %)	9 (9 %)
Hématurie	5 (6 %)	8 (8 %)
Hyperglycémie	6 (7 %)	8 (8 %)
Sepsis	2 (2 %)	7 (7 %)
Infection	3 (3 %)	6 (6 %)
Stridor	3 (3 %)	5 (5 %)
Cellulite	0 (0 %)	5 (5 %)

Les données provenant d'une analyse post hoc parmi les patients de l'étude CINRGI qui n'avaient pas eu d'ECMO (échantillon non randomisé) ont montré que les patients ayant reçu du monoxyde d'azote inhalé avaient une augmentation du nombre d'événements indésirables suivants : tachycardie, hypokaliémie, infection, fièvre, cellulite, trouble de la coagulation, hémorragie, surdité et hématurie.

Au cours de l'étude NINOS, des doses de monoxyde d'azote inhalé jusqu'à 80 ppm et une durée de traitement jusqu'à 14 jours étaient autorisées. Il faut également noter que les dispositifs utilisés pour l'administration dans l'étude NINOS n'étaient pas en mesure de fournir une dose constante de monoxyde d'azote inhalé; en revanche, des dispositifs d'administration standardisés ont été utilisés dans l'étude CINRGI pour fournir des doses constantes de monoxyde d'azote inhalé. Par conséquent, 42,9 % des patients de l'étude NINOS (à la dose maximum de 20 ppm) ont dépassé le seuil proposé de 0,5 ppm pour le NO₂ alors que seulement 9,7 % des patients ont dépassé ce seuil dans l'étude CINRGI. De même, 26,4 % des patients de l'étude NINOS et 3,6 % des patients de l'étude CINRGI ont dépassé le seuil proposé de 2,5 % pour le taux de méthémoglobine. Ces résultats indiquent l'importance qu'il y a à utiliser des dispositifs d'administration standard pour une administration sécuritaire du traitement par monoxyde d'azote inhalé.

Innocuité à long terme

Des examens de suivi ont été réalisés à 18-24 mois pour les nourrissons inclus dans l'étude NINOS. Chez les nourrissons pour lesquels un suivi est disponible, il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre les deux groupes de traitement pour ce qui concerne les évaluations mentales, motrices, audiolinguistiques, visuelles ou neurologiques. Le développement neurologique a été considéré normal pour 74,5 % des nourrissons du groupe ayant reçu le monoxyde d'azote inhalé et pour 76,1 % des nourrissons du groupe placebo. Le développement mental, évalué par l'échelle de Bayley de l'indice de développement mental (MDI : Mental developmental index) a été comparable dans les deux groupes de traitement. Toutefois, une analyse post hoc des événements indésirables pour la population ayant véritablement reçu un gaz a montré quelques différences numériques entre les groupes de traitement (voir le tableau ci-dessous).

**Événements indésirables à 18-24 mois de suivi chez les patients de l'étude
NINOS
Population ayant véritablement reçu un gaz**

Événements indésirables	Placebo	INO (toutes doses)*
Trouble de la marche (démarche fonctionnelle, dispositif d'aide à la marche requis et aucune marche autonome)	15/84 (17,9 %)	22/88 (25,0 %)
Présence d'une infirmité motrice cérébrale	8/84 (9,5 %)	11/88 (12,5 %)
Au moins une crise convulsive depuis la sortie de l'hôpital	12/85 (14,1 %)	5/88 (5,7 %)
Perte neurosensorielle	6/75 (8,0 %)	8/73 (11,0 %)
PDI (Indice de développement psychomoteur) de Bayley Écart type	94,4 ±17,9	85,0 ±21,3
PDI < 50	3/76 (3,9 %)	11/83 (13,3 %)

*Les patients ont reçu au maximum 20 ppm ou 80 ppm d'iNO comme prévu par le protocole de l'étude.

Les effets à long terme de l'INOmax, en particulier pour ce qui concerne le développement pulmonaire et neurologique, n'ont pas été établis au-delà de 18 à 24 mois.

Les données provenant d'un suivi d'un an des patients de l'étude CINRGI (taux de suivi de 85 %) ont montré que les patients du groupe monoxyde d'azote inhalé avaient un pourcentage plus élevé de perte de l'audition (4 %) que ceux du groupe placebo (0 %) ¹. De plus, le pourcentage d'infirmité motrice cérébrale (IMC) était supérieur dans le groupe de patients traités par monoxyde d'azote inhalé (4 %) que dans le groupe ayant reçu un placebo (1 %).

Les données provenant d'un suivi d'un an des 145 patients (sur les 155 nourrissons ayant initialement participé à l'étude [non-pivot] INO-01/02) ont montré que 23 % des patients du groupe monoxyde d'azote inhalé et 14 % du groupe placebo avaient une altération importante de l'évaluation globale de leur statut neurologique à un an. Les patients de cette étude avaient été traités par trois doses de monoxyde d'azote inhalé (5 ppm, 20 ppm et 80 ppm). Il n'y a toutefois pas eu de relation dose-réponse nette entre l'événement indésirable et la dose administrée de monoxyde d'azote inhalé.

Le taux global de suivi à 5 ans des patients de l'étude NINOS et de l'étude CINRGI n'a été que de 25 %. Les données de suivi à 5 ans étaient basées sur 43 patients du groupe placebo et 55 patients du groupe monoxyde d'azote inhalé. Les patients traités par monoxyde d'azote inhalé avaient une incidence significativement plus élevée de troubles de la marche au suivi à 5 ans (16 % dans le groupe monoxyde d'azote inhalé contre 2 % dans le groupe placebo; p = 0,04). De plus, les chiffres des pourcentages des troubles de la vision, des crises convulsives non fébriles récidivantes étaient plus élevés chez les patients du groupe monoxyde d'azote inhalé. Des conclusions valides ne peuvent pas être tirées de ces données en raison d'un taux de suivi de 25 %.

Expérience après mise en marché

Outre les événements indésirables signalés dans le cadre des essais cliniques, les réactions indésirables au médicament suivantes ont été identifiées chez les nouveau-nés (âgés de ≤ 1 mois) :

Troubles cardiaques : bradycardie à la suite d'un arrêt brusque du traitement.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypoxie à la suite d'un arrêt brusque du traitement.

Troubles vasculaires : hypotension à la suite d'un arrêt brusque du traitement.

Exposition accidentelle : des malaises pulmonaires, des étourdissements, une sécheresse de la gorge, une dyspnée et des maux de tête ont été signalés chez le personnel hospitalier après une exposition accidentelle.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Un surdosage d'INOmax se manifestera par une augmentation des taux de méthémoglobine et de NO₂. Un NO₂ élevé peut provoquer des lésions pulmonaires aiguës. Une augmentation de la méthémoglobinémie réduit la capacité de distribution de l'oxygène par la circulation sanguine.

Une méthémoglobinémie qui ne disparaît pas après la diminution ou l'arrêt du traitement peut être traitée par injections intraveineuses de vitamine C ou de bleu de méthylène, ou par une transfusion sanguine en fonction de la situation clinique.

Pour prendre en charge une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

La dose minimum efficace dans cette indication n'a pas été définie de façon optimale au cours des essais cliniques randomisés. La dose initiale d'INOmax doit être aussi basse que possible et en aucun cas supérieure à 20 ppm pendant une durée ne dépassant pas 4 heures. En cas d'absence de réponse à l'INOmax 4 à 6 heures après le début du traitement, d'autres mesures doivent être envisagées. Entre 4 et 24 heures, des tentatives doivent être faites pour réduire la dose aussi rapidement que possible à 5 ppm. Un traitement avec des tentatives agressives de réduction de la dose à 5 ppm doit être poursuivi jusqu'à ce que la saturation sous-jacente en oxygène soit revenue à la normale, mais pas pendant plus de 96 heures de traitement; au bout de ce délai, le nouveau-né doit être sevré du traitement par INOmax. Reportez-vous à la section

Précautions : Généralités.

L'efficacité et l'innocuité d'INOmax n'ont pas été établies au-delà de 96 heures d'utilisation. La durée du traitement est variable, mais habituellement inférieure à quatre jours.

Une dose initiale de 20 ppm a été utilisée au cours des études NINOS et CINRGI. Dans l'étude CINRGI, la dose des patients dont l'oxygénation s'améliorait avec 20 ppm a été

réduite à 5 ppm, en fonction de leur tolérance au bout de 4 heures de traitement. Dans l'étude NINOS, les patients dont l'oxygénation ne s'améliorait pas avec 20 ppm pouvaient avoir une augmentation de leur dose à 80 ppm, mais la PaO₂ de ces patients n'a pas augmenté sous l'effet de la plus forte dose. Le risque de méthémoglobinémie et d'augmentation des taux de NO₂ augmente significativement lorsque INOmax est administré à des doses > 20 ppm.

Sevrage/Arrêt du traitement

La dose d'INOMAX ne doit pas être interrompue brusquement, car cela peut entraîner une augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire (PAP) et/ou une détérioration de l'oxygénation du sang (PaO₂). Une dégradation du niveau d'oxygénation et une élévation de la PAP peuvent également survenir chez les nouveau-nés semblant ne pas répondre à l'INOmax.

Le sevrage progressif avec réduction de la dose à 5 ppm doit commencer dès que possible et dans un délai de 4 à 24 heures après le début du traitement, sous réserve que l'oxygénation artérielle soit adéquate avec cette dose plus faible. Le traitement par INOmax doit être maintenu à 5 ppm jusqu'à ce qu'il y ait une amélioration de l'oxygénation du nouveau-né telle que la FiO₂ (fraction d'oxygène inspiré) soit < 0,60.

Quand la décision est prise d'interrompre le traitement par INOmax, la dose doit être abaissée et des mesures doivent être prises pour minimiser la chute transitoire de la PaO₂ fréquemment observée pendant les 10 à 60 minutes suivant l'arrêt d'INOmax. Un protocole ayant permis d'y parvenir a consisté à réduire la dose à 1 ppm pendant 30 à 60 minutes. S'il n'y a pas de modification de l'oxygénation pendant l'administration d'INOmax à 1 ppm, la FiO₂ doit être augmentée de 10 %, INOmax est interrompu et les nouveau-nés sont étroitement surveillés à la recherche de signes d'hypoxémie. Si l'oxygénation tombe à >20 %, le traitement par INOmax doit être repris à 5 ppm et son arrêt doit être de nouveau envisagé au bout de 12 à 24 heures. Les nourrissons qui ne peuvent pas être sevrés d'INOmax au bout de 4 jours doivent bénéficier d'une réévaluation diagnostique complète à la recherche d'autres maladies.

Paramètres d'administration

Formation à l'administration

Les professionnels de santé impliqués dans des soins à des patients recevant un traitement par INOmax doivent suivre une formation assurée par le fabricant du système d'administration de monoxyde d'azote ou bénéficier du soutien d'un personnel formé par le fabricant aux éléments clés suivants concernant la fourniture de monoxyde d'azote :

1. théorie sur le fonctionnement du système
2. installation du système d'administration y compris les raccordements aux bouteilles de gaz et au circuit respiratoire
3. procédures pré-utilisation (série d'étapes à suivre et de tests à faire pour vérifier que le système

d'administration est totalement opérationnel et prêt à être utilisé de façon sécuritaire)

4. étalonnage des capteurs de gaz
5. réglage et modification de la concentration thérapeutique de monoxyde d'azote
6. utilisation du mode de secours d'administration du monoxyde d'azote (indépendant du système d'administration principal) pour assurer une administration ininterrompue de monoxyde d'azote pour inhalation
7. changement des bouteilles de gaz et purge du système
8. vérification et réglage des paramètres d'alarme
9. procédures de dépannage
10. calendrier et procédures d'entretien du système d'administration selon les spécifications du fabricant

Administration

La prescription et l'administration d'INOmax doivent être supervisées par un médecin expérimenté en soins intensifs de néonatalogie. La prescription et l'administration doivent être restreintes aux unités de néonatalogie ayant reçu une formation adéquate sur l'utilisation d'un système d'administration du monoxyde d'azote. INOmax ne doit être administré que selon la prescription d'un médecin spécialiste en néonatalogie.

INOmax est administré au patient par le biais d'une ventilation mécanique après dilution dans un mélange oxygène/air au moyen d'un système d'administration approuvé du monoxyde d'azote. Le système d'administration doit fournir une concentration constante d'INOmax inhalé, quel que soit le ventilateur utilisé. Avec un ventilateur néonatal à débit continu, cela peut être obtenu en injectant un faible débit d'INOmax dans le bras inspiratoire du circuit du ventilateur. Une ventilation néonatale à débit intermittent peut être associée à des pics de concentration de monoxyde d'azote. Le système d'administration du monoxyde d'azote pour ventilation à débit intermittent doit être adéquat pour éviter les pics de concentration de monoxyde d'azote.

La concentration d'INOmax inspiré doit être mesurée en continu dans le bras inspiratoire du circuit à proximité du patient. La concentration de dioxyde d'azote (NO_2) et la FiO_2 doivent également être mesurées au même point au moyen d'un appareil de surveillance approuvé et étalonné. Pour la sécurité des patients, des alertes appropriées doivent être réglées pour l'INOmax (± 2 ppm par rapport à la dose prescrite), NO_2 (0,5 ppm), et FiO_2 ($\pm 0,05$). La pression de la bouteille d'INOmax doit être affichée pour permettre son remplacement en temps opportun sans perte accidentelle de traitement et des bouteilles de rechange doivent être disponibles pour permettre un remplacement à temps. Un traitement par INOmax doit être disponible pour ventilation manuelle en cas, par exemple, d'aspiration, de transport du patient et de manœuvres de ressuscitation.

Dans l'éventualité d'une panne système ou d'une panne d'alimentation électrique du secteur, une alimentation par batterie de secours et un système d'administration de secours du monoxyde d'azote doivent être disponibles. La disponibilité de ces systèmes de secours minimisera le risque de perte du traitement par monoxyde d'azote

résultant de la défaillance de l'équipement principal d'administration du monoxyde d'azote. L'alimentation électrique de l'appareil de surveillance doit être indépendante du fonctionnement du système d'administration.

Afin de minimiser le risque d'hypoxémie associé à une interruption brutale du traitement médicamenteux ou d'une exposition accidentelle, le dispositif doit permettre le raccordement de deux bouteilles de monoxyde d'azote pouvant être utilisées à tour de rôle grâce à un collecteur, ou d'autres moyens assurant une alimentation continue de monoxyde d'azote pour le fonctionnement normal d'un système d'administration principal au cours du remplacement des bouteilles.

INOMax doit être administré sous surveillance de la PaO₂, de la méthémoglobine et du NO₂.

Surveillance de la méthémoglobine

On sait que l'activité de la méthémoglobine réductase est réduite chez les nouveau-nés par rapport aux adultes. Le taux de méthémoglobine doit être mesuré dans un délai d'une heure après le début du traitement par INOMax à l'aide d'un analyseur capable de distinguer de façon fiable l'hémoglobine fœtale de la méthémoglobine. Bien qu'il soit inhabituel que le taux de méthémoglobine augmente significativement si le taux initial est faible, il est prudent de répéter les dosages de la méthémoglobine périodiquement pendant toute la durée du traitement. Si les taux de méthémoglobine sont supérieurs à 2,5 %, la dose d'INOMax doit être réduite et l'administration d'un agent réducteur comme le bleu de méthylène peut être envisagée.

Surveillance du dioxyde d'azote

Immédiatement avant le début du traitement de chaque patient, une procédure appropriée doit être appliquée au système d'administration du monoxyde d'azote pour le purger de tout NO₂. La concentration de NO₂ doit être maintenue aussi basse que possible et toujours en dessous de 0,5 ppm. Si la concentration de NO₂ est > 0,5 ppm, il faut rechercher un dysfonctionnement du système d'administration, l'analyseur de NO₂ doit être de nouveau étalonné et l'INOMax et/ou la FiO₂ doivent être réduits dans la mesure du possible. S'il y a un changement inattendu de la concentration d'INOMax, le système d'administration doit être examiné à la recherche d'un dysfonctionnement et l'analyseur doit être de nouveau étalonné.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique :	Monoxyde d'azote
Dénomination commune	Monoxyde d'azote
Nom chimique	Monoxyde d'azote, oxyde nitrique II
Formule développée	NO
Structure chimique	$\cdot \text{N} = \ddot{\text{O}} :$
Masse moléculaire	30,01 grammes

Aspect physique gaz

Composition :

INOMax est un mélange gazeux de monoxyde d'azote et d'azote (0,08 % et 99,92 %, respectivement pour 800 ppm; 0,01 % et 99,99 %, respectivement pour 100 ppm).

Stabilité et recommandations pour le stockage :

La durée de conservation d'INOMax est de 36 mois. Les bouteilles doivent être conservées à une température de 25 °C (77 °F) avec des écarts autorisés entre 15 et 30 °C (59-86 °F) (voir la température USP contrôlée des pièces).

Tous les règlements concernant la manutention des récipients sous pression doivent être respectés.

Protégez les bouteilles contre les chocs, les chutes, l'oxydation et les matériaux inflammables, l'humidité, et les sources de chaleur ou systèmes d'allumage.

L'installation d'un système de tuyauterie pour le monoxyde d'azote avec un poste d'alimentation par bouteilles, un réseau fixe et des unités terminales augmente substantiellement le risque de formation de NO₂ et son administration au patient; elle est donc fortement déconseillée.

Transport des bouteilles :

Les bouteilles doivent être transportées avec l'équipement approprié afin de les protéger contre les risques de chocs et de chutes.

Instructions particulières :

Les bouteilles utilisées d'INOMax sont renvoyées à INO Therapeutics.

Exposition professionnelle

La limite supérieure d'exposition (exposition moyenne) au monoxyde d'azote pour le personnel concerné par la législation sur le travail est de 25 ppm pendant 8 heures (30 mg/m³) dans la plupart des pays et la limite correspondante pour le NO₂ est 2 - 3 ppm (4-6 mg/m³).

Disponibilité des présentations

INOMax® (monoxyde d'azote) pour inhalation est fourni en bouteilles d'aluminium sous forme de gaz comprimé sous forte pression (2000 psig [livres par pouce carré]) et est disponible dans les tailles suivantes :

Taille D : bouteilles portables en aluminium contenant 353 litres de monoxyde d'azote à température et pression normales, à une concentration de 800 ppm d'azote (volume livré : 344 litres)

Taille D : bouteilles portables en aluminium contenant 353 litres de monoxyde d'azote à température et pression normales, à une concentration de 100 ppm d'azote (volume livré : 344 litres)

Taille 88 : bouteilles portables en aluminium contenant 1963 litres de monoxyde d'azote à température et pression normales, à une concentration de 800 ppm d'azote (volume livré : 1918 litres)

Taille 88 : bouteilles portables en aluminium contenant 1963 litres de monoxyde d'azote à température et pression normales, à une concentration de 100 ppm d'azote (volume livré : 1918 litres)

PHARMACOLOGIE

Humaine

Pharmacocinétique

L'inhalation du monoxyde d'azote (NO) (40 ppm pendant 2 heures) chez 12 volontaires en bonne santé n'a entraîné aucun effet particulier sur la pression artérielle (PA) systolique, la PA diastolique, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire ou la saturation périphérique en oxygène. Il n'y a pas eu non plus d'effets significatifs sur les résultats d'examens hématologiques et chimiques sanguins (CTN-NO-93-006). Les études sur des volontaires adultes normaux, en bonne santé, de l'inhalation de monoxyde d'azote à des doses allant jusqu'à 128 ppm (une dose supérieure à n'importe quelle dose utilisée en clinique) n'ont pas fait apparaître de méthémoglobinémie significative. Les taux maximum de méthémoglobine sont atteints 3 à 5 heures après l'inhalation de NO et le modèle pharmacocinétique a été réalisé sur des données brutes par Ohmeda (RDR 0076). Le métabolisme du NO a été dépendant de l'oxygénation de l'hémoglobine des globules rouges chez des sujets en bonne santé ainsi que chez des patients ayant une insuffisance cardiaque grave (CTN-NO-93-008). Les données indiquent que l'inactivation du NO a eu lieu dans les globules rouges et ont suggéré que l'oxyhémoglobine agissait comme donneur d'oxygène en faveur de la molécule de NO pour sa conversion en nitrate. La fraction de NO inactivé par conversion stoechiométrique en nitrate et méthémoglobine a paru déterminée par le rapport oxyhémoglobine/hémoglobine existant dans les globules rouges. Une étude réalisée chez des volontaires adultes en bonne santé a montré que sur la quantité de NO absorbée, une partie seulement forme la méthémoglobine et jusqu'à environ 14 % de ce NO pouvaient être convertis directement en oxydes d'azote dont le volume de distribution est égal à environ un tiers du poids corporel avec une clairance semblable au taux de filtration glomérulaire (Young et coll. ²). Les données provenant d'une autre étude menée chez des hommes adultes en bonne santé ont indiqué que la conversion de NO en NO₃⁻ constitue une voie métabolique majeure du NO inhalé chez l'homme et que plus de 70 % du NO inhalé était excrété sous forme de NO₃⁻ dans les urines (Westfelt et coll. ³)

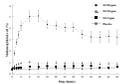
Pharmacocinétique chez les nouveau-nés :

Une formation de méthémoglobine est attendue au cours du traitement par le monoxyde d'azote inhalé dans la plage de doses proposées et elle devrait être dose-dépendante. Le taux de méthémoglobine de patients ne recevant pas de monoxyde d'azote inhalé est habituellement compris entre 0,2 % et 1 %. Le principal problème lié à l'augmentation du taux de méthémoglobine est la diminution de la capacité de transport d'oxygène par le sang. Les taux acceptables de méthémoglobine font l'objet de débats. La plupart des investigateurs ont retenu comme taux maximum acceptable une valeur comprise entre 5 % et 10 %.

Les concentrations moyennes de méthémoglobine dans l'étude Ohmeda INO 01/02 sont présentées dans la Figure 1. Comme on le voit, il y a une augmentation dose-dépendante des taux de méthémoglobine avec un maximum d'environ 5 % (la concentration prédéfinie de méthémoglobine à partir de laquelle la dose de monoxyde d'azote inhalé devait être réduite) dans le groupe ayant reçu le médicament à la dose

de 80 ppm. Des doses de monoxyde d'azote inhalé de 20 ppm ou moins étaient associées à des valeurs moyennes de méthémoglobine d'environ 1 % ou moins.

FIGURE 1
TAUX DE MÉTHÉMOGLOBINE - ÉTUDE OHMEDA INO 01/02
(MOYENNE ± ÉCART-TYPE)

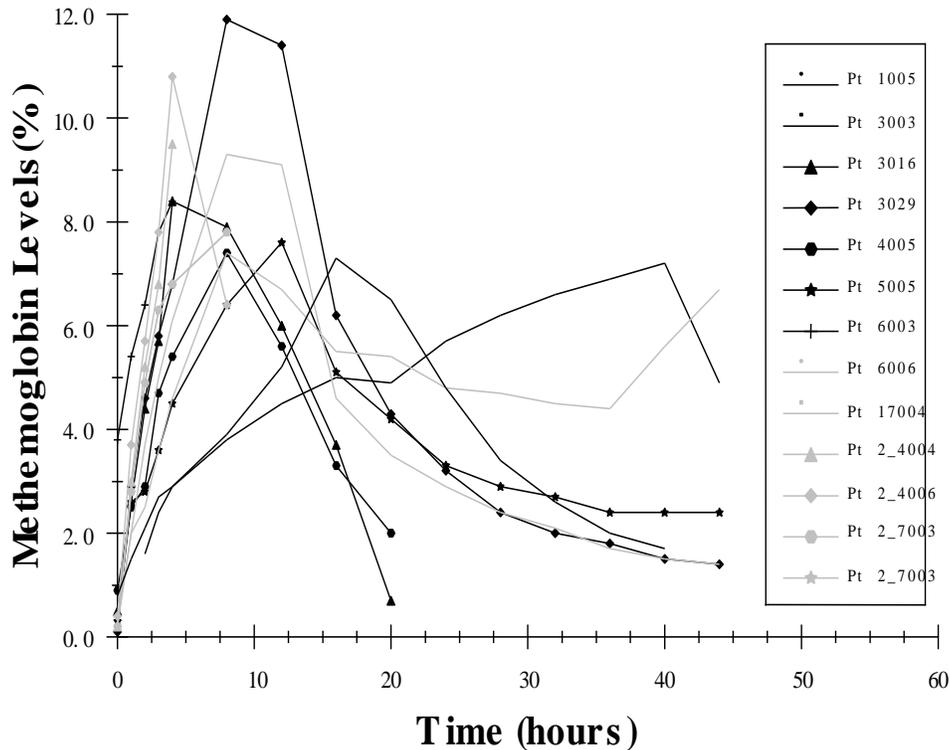


LÉGENDE : Taux de méthémoglobine (%)
Temps (heures)

Treize des 37 patients recevant 80 ppm de monoxyde d'azote inhalé (35 %) au cours de cette étude ont eu des taux de méthémoglobine supérieurs à 7 %. L'évolution dans le temps pour ces patients est présentée dans la Figure 2. Le délai moyen d'atteinte du pic de méthémoglobine a été de $10,5 \pm 9,5$ heures. La plupart des patients ont atteint ce taux au cours des 18 premières heures de traitement, à l'exception d'un patient qui ne l'a atteint qu'au bout de 40 heures sous monoxyde d'azote inhalé, mettant ainsi en évidence la nécessité de continuer à surveiller les taux pendant 48 heures après le

début du traitement. Aucun patient recevant 20 ppm ou 5 ppm de monoxyde d'azote inhalé au cours de cette étude n'a eu de taux de méthémoglobine supérieur à 7 %.

FIGURE 2
TAUX DE MÉTHÉMOGLOBINE - ÉTUDE OHMEDA INO 01/02
PATIENTS AYANT UNE MÉTHÉMOGLOBINÉMIE



Substances modifiant l'hémostase

On pense que le NO endogène régule la cGMP plaquettaire et qu'il a une activité antiagrégante (Radomski et coll. ⁴). Il existe également une controverse sur le fait de savoir si l'association de NO inhalé avec d'autres composés pharmaceutiques aux propriétés anticoagulantes a un éventuel impact synergique ou additif sur l'hémostase. Dans l'étude ICR 013402, des volontaires randomisés ont reçu un placebo par inhalation ou 80 ppm de NO inhalé, avec ou sans 5000 E d'héparine, administrée par voie IV au début de la procédure d'inhalation. La combinaison du NO inhalé avec l'héparine n'a, en aucun cas, entraîné un allongement du temps de saignement, éliminant de ce fait l'existence d'effets additifs ou synergiques entre le NO inhalé et un agent anticoagulant (l'héparine).

Pharmacodynamie

Chez les patients répondeurs à ce traitement en terme d'amélioration de la tension en oxygène artériel au cours de la ventilation mécanique, la principale réponse pharmacodynamique au monoxyde d'azote inhalé est habituellement observée dans les quelques minutes suivant le début du traitement.

La principale action du monoxyde d'azote inhalé est de détendre les muscles lisses des vaisseaux du poumon, provoquant une dilatation des vaisseaux sanguins et, par conséquent, une augmentation du débit sanguin dans la région atteinte par le composé.

Pharmacodynamie chez les nouveau-nés :

L'amélioration de la tension en oxygène artériel chez des nouveau-nés hypoxiques au cours de l'administration de monoxyde d'azote inhalé est souvent provoquée par la réduction combinée du shunt extrapulmonaire et du shunt intrapulmonaire. L'altération des échanges gazeux est traditionnellement estimée par des calculs répétés de l'indice d'oxygénation (IO) des nouveau-nés, avec $IO = 100 \times (FiO_2 \times PMVR) / PaO_2$, où PMVR est la pression moyenne des voies respiratoires, FiO_2 est la fraction d'oxygène inspiré et PaO_2 est la tension en oxygène artériel en aval du canal artériel. Des contrôles historiques suggèrent qu'un $IO > 40$ est corrélé à une mortalité de 80 % et est souvent utilisé comme valeur seuil pour décider d'un traitement de sauvetage par ECMO.

Tout traitement ayant un impact clinique significatif sur l'insuffisance respiratoire hypoxémique devrait donc entraîner une baisse significative de l'IO, de préférence une réduction persistante en dessous de 40, indiquant l'installation d'une oxygénation acceptable nécessitant des paramètres de ventilation assistée moins agressifs. Le commanditaire a réalisé une étude de fixation de dose chez des patients de néonatalogie (CTN-NO-93-003) qui a montré une amélioration rapide (dans un délai de 10 minutes) de l'oxygénation artérielle dès des doses de 10 ppm ou moins, chez une majorité de nouveau-nés.

Études chez l'animal

Il peut être déduit d'une étude chez des chiens que la concentration létale du monoxyde d'azote se situe à environ 640 ppm pendant 4 heures, alors qu'une exposition à 320 ppm de monoxyde d'azote n'est pas létale. (Étude SC940065)

TOXICOLOGIE

Le profil d'innocuité préclinique du monoxyde d'azote a été évalué chez des rats au moyen d'études d'inhalations répétées pendant un mois d'une durée allant jusqu'à 2 ans. Aucune toxicité âge-spécifique induite par le monoxyde d'azote n'a été établie, car il n'y a pas eu d'études de toxicité sur de jeunes animaux. Aucune étude sur la reproduction chez l'animal ou l'homme n'a été réalisée pour évaluer les effets du monoxyde d'azote sur la fertilité ou les atteintes possibles sur le fœtus en développement. Le monoxyde d'azote s'est avéré génotoxique sur quelques souches bactériennes de salmonelles (Test Ames), dans le test du lymphome de la souris, dans le test des cellules ovariennes du hamster chinois, après exposition in vivo de rats et sur des lymphocytes humains.

Des rats F344 exposés à des inhalations de 20, 10 ou 5 ppm de NO pendant 20 h/jour et une durée allant jusqu'à deux ans ont été examinés. Les résultats de cette étude indiquent qu'il n'y a pas de preuves d'un effet toxique sur les voies respiratoires ou d'autres organes, après détermination par observations cliniques et ophtalmologiques,

l'examen des tissus à l'autopsie, les modifications de poids des organes et du corps, la pathologie clinique, ainsi que l'examen histopathologique des tissus.

Toxicologie chronique après doses répétées				
Rapports	Espèce et système de test	Dose/ Concentration	Type et durée de l'étude	Commentaires
SC940063 Étude de détermination de plages de doses de monoxyde d'azote (NO) inhalé par inhalation chez le rat.	Rats Sprague-Dawley	0, 80, 200, 300, 400, 500 ppm de NO dans l'air	Exposition à des inhalations uniquement par voie nasale pendant 6 heures par jour pendant une période pouvant atteindre 7 jours	Pas d'effets indésirables en dessous de 200 ppm; augmentations de la méthémoglobine liées à des doses supérieures à 200 ppm. Anoxie histotoxique due à la formation de méthémoglobine, aboutissant à une mortalité au-dessus de 200 ppm.
RDR-0149 DS Étude de détermination de plages de doses de monoxyde d'azote (NO) inhalé par inhalation chez le rat Rapport supplémentaire	Rats Sprague-Dawley	0, 200, NO dans l'air, avec un groupe recevant 2,2 ppm de NO ₂ dans 200 ppm de NO	Rapport d'évaluation des voies respiratoires en microscopie électronique d'animaux exposés pendant 1 à 7 jours.	Augmentation modérée de l'œdème interstitiel après 1 jour; légère augmentation après 7 jours. Résultats compatibles avec l'exposition au NO ₂
SC940064 Exposition de 28 jours au monoxyde d'azote (NO) par inhalation avec récupération chez le rat.	Rats Sprague-Dawley	0, 40, 80, 160, 200, 250 ppm de NO dans de l'air avec jusqu'à 3,5 ppm de NO ₂ dans un groupe recevant 250 ppm de NO	Exposition uniquement nasale pendant 6 heures par jour, pendant 28 jours, avec des groupes de récupération de 28 jours.	Dépassement de dose élevée en rapport avec le système d'exposition (32 % aux jours 14-15); mortalité à 200 ppm (n = 1) et 250 (n = 17); augmentation de la méthémoglobine liée à la dose à partir de 160 ppm; taux de méthémoglobine constants à 7, 14, 21, 28 jours; aucune modification systémique histopathologique ou hématologique.
RDR-0150-DS Exposition de 28 jours au monoxyde d'azote (NO) par inhalation avec récupération	Rats Sprague-Dawley	0, 200, NO dans l'air, avec un groupe recevant 2,6 ppm de NO ₂	Rapport d'évaluation des voies respiratoires en microscopie	Légères modifications ultrastructurelles des cellules ciliées respiratoires, alvéolaires de type 2 et des cellules claires compatibles avec une exposition au NO ₂ .

Toxicologie chronique après doses répétées

Rapports	Espèce et système de test	Dose/ Concentration	Type et durée de l'étude	Commentaires
chez le rat. Rapport supplémentaire :		dans 200 ppm de NO.	électronique d'animaux exposés pendant 28 jours.	

Mutagénicité				
Rapports	Catégorie et système de test	Dose/ Concentration	Type et durée de l'étude	Commentaires
1303/001-1052 : Monoxyde d'azote : Mutation inverse dans des souches de Salmonella typhimurium nécessitant de l'histidine et dans des souches d'Escherichia coli nécessitant du tryptophane.	in vitro/ Salmonella typhimurium (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) et E. coli (WP2plcM 101, WP2uvrApKM101); avec et sans activation S-9	Jusqu'à 5 000 ppm de NO en débit continu; env. 1 ppm de NO ₂	Mutation inverse dans les bactéries	Pas de toxicité
1303/007-1052 Dioxyde d'azote : Mutation inverse dans deux souches de Salmonella typhimurium nécessitant de l'histidine.	in vitro/ Salmonella typhimurium (TA 100, TA 1535) avec et sans activation S-9	Jusqu'à 40 ppm de NO ₂	Mutation inverse dans les bactéries	Effet mutagène avec et sans activation S-9 à partir de 10 ppm de NO ₂
1303/002-1052 Monoxyde d'azote : Mutation au niveau du locus de la thymidine kinase (tk) des cellules L5178Y du lymphome de la souris utilisant la technique de fluctuation « microtitre ».	Culture in vitro de cellules de mammifères (cellules L5178Y de lymphome de souris) utilisant une exposition à un milieu liquide.	Jusqu'à 2450 ppm de NO dans de l'azote	Mutation du locus de la thymidine kinase dans des cellules de souris en culture	Effet mutagène au-dessus de 125 ppm
1303/5-1052 Monoxyde d'azote : Induction d'aberrations chromosomiques dans des cultures de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO).	Aberrations chromosomiques in vitro dans des cultures de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO)	Système de débit continu (« Flow thru ») jusqu'à 1800 ppm de NO dans l'azote.	Inhibition mitotique et aberration chromosomique	1650 ppm de NO ont entraîné une inhibition mitotique de 52 % et une augmentation des dommages structurels des chromosomes.
1303/4-1052 Monoxyde d'azote : Induction des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique de volontaires (humains) après exposition in vivo.	Exposition de sujets humains in vivo	40 ppm de NO dans 30 % d'O ₂ pendant 2 heures	Analyse de la métaphase	Aucun signe de lésion chromosomique

Mutagénicité				
Rapports	Catégorie et système de test	Dose/ Concentration	Type et durée de l'étude	Commentaires
Nguyen et al, 1992. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:3030-3034.	Lymphoblastes humains TK6	0,125, 0,25, 0,375 mL de NO sous forme de gaz/ml de milieu de culture pendant 1 h	Mutation des loci HPRT et TK	Effet mutagène positif et cassures d'ADN simple-brin

Toxicité chronique et étude de cancérogénicité				
Rapports	Espèce et système de test	Dose/ Concentration	Type et durée de l'étude	Commentaires
N005243 Toxicité chronique et étude de cancérogénicité du monoxyde d'azote sur des rats mâles et femelles	Rats F344	0, 5, 10, et 20 ppm de NO dans de l'air	Exposition par inhalation corps-entier pendant 20 h/jour pendant une période pouvant atteindre 2 ans	Non cancérogène

Références ou bibliographie sélectionnée

¹ Clark R.H., Huckaby J.L., Kueser T.J., et al., Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up. *Journal of Perinatology* 2003;23:300-303.

² Young J.D., Sear J.W., Valvini E.M., Kinetics of methaemoglobin and serum nitrogen oxide production during inhalation of nitric oxide in volunteers, *Br J Anaesthesia* 1996; 76:652-656.

³ Westfelt U.N., Benthin G., Lundin S., et al., Conversion of inhaled nitric oxide to nitrate in man, *Br J Pharmacol* 1995; 114: 1621-1624. 1621-1624.

⁴ Radomski M.W., Palmer R.M.J., Moncada S., An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation, *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 5139-5197.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

INOmax® monoxyde d'azote pour inhalation

Cette notice constitue la troisième partie d'une monographie de produit en trois sections publiée lorsque la vente d'INOmax a été approuvée au Canada et elle est destinée spécifiquement aux consommateurs. Cette notice n'est qu'un résumé; vous n'y trouverez pas tous les renseignements concernant INOmax. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions à propos de ce médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament :

Les bébés qui sont nés à terme ou légèrement prématurés et chez lesquels on a diagnostiqué un état appelé insuffisance respiratoire hypoxique peuvent recevoir de l'INOmax.

Chez un bébé présentant une insuffisance respiratoire hypoxique, le débit du sang traversant ses poumons est plus faible et il y a de moins grandes quantités d'oxygène dans son sang. Certains problèmes médicaux, comme l'hypertension pulmonaire (une pression artérielle élevée dans le poumon), une aspiration de méconium (des substances fécales qui bloquent les poumons) et une infection peuvent provoquer une insuffisance respiratoire hypoxique.

Avant de lui prescrire de l'INOmax, le médecin de votre bébé peut lui avoir donné d'autres types de traitements pour essayer d'améliorer son état. Si ces autres thérapies n'améliorent pas l'état de votre bébé, de l'INOmax peut lui être administré.

Mode d'action :

INOmax peut améliorer le débit du sang à travers les poumons en décontractant les cellules des vaisseaux sanguins, ce qui leur permet de s'ouvrir davantage. Cela peut contribuer à augmenter la quantité d'oxygène qui parvient dans le sang de votre bébé.

Quand est-il déconseillé d'utiliser ce médicament?

INOmax ne doit pas être administré aux bébés dont la circulation dans le cœur n'est pas normale.

Certains bébés peuvent avoir une insuffisance respiratoire hypoxique, mais qui ne sera pas aidée par INOmax. Il a été démontré qu'INOmax n'était pas efficace si l'insuffisance respiratoire hypoxique est due à une anomalie appelée hernie diaphragmatique congénitale (lorsque l'intestin se déplace dans la région des poumons).

INOmax ne doit pas être utilisé chez des bébés prématurés nés avant 34 semaines de grossesse (depuis leur conception).

Quel est l'ingrédient actif?

Le monoxyde d'azote

Quel sont les ingrédients non médicinaux?

L'azote

Comment ce médicament est-il présenté?

INOmax est un produit médicamenteux qui se présente sous la forme d'un gaz et qui est conditionné dans des bouteilles de gaz à des concentrations de 800 et 100 parties par million (ppm).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le médecin de votre bébé l'examinera à la recherche de tous les effets indésirables, y compris :

- une diminution de la capacité du sang à transporter de l'oxygène
- une augmentation de la quantité de dioxyde d'azote inhalé
- une aggravation de son état si le traitement par INOmax est arrêté trop rapidement

INOmax n'est pas indiqué pour une utilisation chez l'adulte. L'exposition passive à INOmax doit être évitée pendant la grossesse et l'allaitement.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Le médecin décidera quand traiter votre bébé par INOmax ou d'autres médicaments, et supervisera attentivement le traitement. INOmax pourrait être administré avec certains médicaments appelés « donneurs de monoxyde d'azote » ou des médicaments qui peuvent eux-mêmes modifier la capacité de transport de l'oxygène par le sang.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Dans la mesure où les effets indésirables augmentent avec des doses thérapeutiques plus importantes de monoxyde d'azote inhalé, votre bébé recevra une faible dose d'INOmax. INOmax étant un gaz, la dose est mesurée en parties par million, ou ppm. Si la dose d'INOmax est, par exemple, de 20 ppm, cela signifie qu'il y a 20 parties de monoxyde d'azote dans 1 million de parties du mélange gazeux inhalé.

Le médecin de votre bébé décidera quelle est la bonne dose d'INOmax à donner à votre bébé et l'administrera dans ses poumons par le biais d'un système conçu pour l'administration de monoxyde d'azote. Ce système fournit la bonne quantité d'INOmax aux poumons de votre bébé en diluant l'INOmax dans un mélange d'oxygène et d'air immédiatement avant son administration.

Pour la sécurité de votre bébé, les systèmes d'administration conçus pour l'INOmax sont équipés de dispositifs qui mesurent en permanence la quantité de monoxyde d'azote, de dioxyde d'azote et d'oxygène envoyée dans les poumons de votre bébé. De plus, le sang de votre bébé sera testé pendant toute la durée du traitement pour s'assurer que rien n'interfère avec la capacité du sang à transporter l'oxygène.

Le médecin de votre bébé décidera combien de temps il devra être traité par INOmax. Habituellement, un bébé reçoit un traitement par INOmax pendant 4 jours ou moins.

Le traitement par INOmax doit être arrêté progressivement pour que la circulation dans les poumons de votre bébé puisse s'adapter au mélange oxygène-air sans INOmax. Par conséquent, lorsque le traitement de votre bébé par INOmax sera presque terminé, une réduction graduelle de la quantité d'INOmax qui lui est administrée sera supervisée par son médecin. On sait qu'une hypotension artérielle peut survenir si le traitement par INOmax est arrêté soudainement sans avoir d'abord diminué la dose.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, le monoxyde d'azote peut avoir des effets indésirables. Le médecin de votre bébé l'examinera attentivement à la recherche de tous les effets indésirables. Si vous observez des effets indésirables qui ne sont pas mentionnés dans cette notice même après que votre bébé aura quitté l'hôpital, veuillez en informer le médecin de votre bébé.

Effets indésirables à court terme

L'inhalation de monoxyde d'azote peut faire en sorte que les globules rouges du sang ont une moins grande capacité à transporter l'oxygène. Il peut également être nocif d'autres manières pour les poumons de votre bébé. Le médecin doit surveiller son sang à la recherche de ces effets, parmi d'autres.

Chez certains bébés atteints d'insuffisance cardiaque, le monoxyde d'azote inhalé peut entraîner une dégradation de la circulation sanguine dans le cœur et les poumons.

L'évolution clinique à long terme est inconnue si votre bébé a ces effets indésirables.

Quand votre bébé reçoit un traitement par INOmax, celui-ci ne peut pas être arrêté trop rapidement. La dose d'INOmax sera progressivement réduite parce que les concentrations d'oxygène présentes dans le sang de votre enfant pourraient s'aggraver si l'INOmax est arrêté trop rapidement.

Les autres effets indésirables du monoxyde d'azote inhalé peuvent inclure : pression artérielle basse, présence de sang dans l'urine, taux de sucre élevé dans le sang, empoisonnement du sang, infection et infection de la peau.

Le monoxyde d'azote est un gaz qui peut, dans certains cas, empêcher le sang de coaguler aussi bien que d'habitude et provoquer un saignement dans le cerveau ou les poumons.

Effets indésirables à long terme

Les études portant sur le monoxyde d'azote inhalé chez des nouveau-nés n'ont pas suivi l'état de santé des bébés au-delà de 2 ans, si bien que l'on ne dispose pas d'informations définitives sur les effets indésirables à long terme. Il y a possiblement des effets indésirables à long terme qui pourraient avoir des répercussions sur le développement des poumons, du cerveau et de l'aptitude à la marche.

Si votre bébé reçoit un traitement par INOmax, il vous est recommandé de le faire suivre régulièrement par un médecin pour une surveillance des signes d'un développement normal, notamment : croissance, audition, développement physique, développement des poumons et développement des apprentissages.

Pour obtenir plus d'information sur les effets à long terme d'un traitement par INOmax administré aux nouveau-nés, la société fabriquant INOmax s'est engagée auprès de Santé Canada à collecter des renseignements supplémentaires sur sa sécurité d'utilisation. Cette information sur la sécurité d'utilisation sera collectée auprès des enfants à plusieurs stades de leur développement et continuera jusqu'à ce qu'ils soient âgés d'au moins 5 ans.

Contrôle des effets indésirables

Le médecin de votre bébé lui administrera la plus faible dose possible d'INOMAX pour essayer d'éviter tout effet indésirable. Le médecin de votre bébé le surveillera à la recherche des effets indésirables du traitement par INOmax et en diminuera la dose ou arrêtera complètement le traitement si nécessaire.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu pendant l'administration d'INOmax, veuillez communiquer avec votre médecin.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable suspecté associé à l'utilisation de produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une ou l'autre des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - Par télécopieur, sans frais, au 1 866 678-6789
 - ou
 - Par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse préaffranchies, le formulaire de déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance et les directives de déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site de MedEffect^{MC} Canada à www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin d'information concernant la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document ainsi que la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de santé en communiquant avec le commanditaire, INO Therapeutics, au :
1-877-KNOWINO

Cette notice a été préparée par INO Therapeutics
Date de la dernière révision : 12 février 2014