

PARTIE I: NOTICE

KINOX™ **Monoxyde d'azote pour inhalation**

Cette notice constitue la premier partie d'une monographie de produit en trois sections publiée lorsque la vente de ' KINOX™ a été approuvée au Canada et elle est destinée spécifiquement aux médecins. Cette notice n'est qu'un résumé; vous n'y trouverez pas tous les renseignements concernant KINOX™.

INDICATION ET UTILISATION CLINIQUE

KINOX™, associé à un soutien ventilatoire et d'autres médicaments appropriés, est indiqué pour le traitement des nouveau-nés à terme ou légèrement prématurés (≥ 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 du Monoxyde d'azote inhalé 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 de Monoxyde d'azote inhalé n'a eu aucune efficacité chez les patients ayant une hernie diaphragmatique congénitale.

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 de monoxyde d'azote inhalé 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 KINOX™ 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 au KINOX™.

Si la réponse clinique est jugée inadéquate 4 à 6 heures après le début du traitement par Monoxyde d'azote inhalé, 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 du Monoxyde d'azote inhalé, 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 au Monoxyde d'azote inhalé, 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 du Monoxyde d'azote inhalé, 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 KINOX™ 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

KINOX™ 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 FIO₂ 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 au Monoxyde d'azote inhalé. Encore une fois, le sevrage de KINOX™ 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 de KINOX™ 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 KINOX™ 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

KINOX™ 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 KINOX™ 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. KINOX™ n'est pas destiné pour utilisation aux adultes.

Allaitement

KINOX™ 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 \geq 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 KINOX™ chez des nouveau-nés ayant un âge gestationnel inférieur à 34 semaines n'ont pas été établies. KINOX™ 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 le Monoxyde d'azote inhalé sur le risque d'apparition d'une méthémoglobinémie ne peut être écartée. Du monoxyde d'azote inhalé a été administré avec de la tolazoline, dopamine, dobutamine, des stéroïdes, du surfactant, et une ventilation à haute fréquence. KINOX™ 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

KINOX™ 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 KINOX™ 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)	NOi (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 Monoxyde d'azote inhalé dans l'étude CINRGI et qui ont été plus fréquents avec l'Monoxyde d'azote inhalé 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, audiologiques, 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	NOi (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 du monoxyde d'azote inhalé, 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 de KINOX™ 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 de KINOX™ 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 KINOX™ 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 KINOX™. Reportez-vous à la section **Précautions : Généralités**,

L'efficacité et l'innocuité de KINOX™ 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 KINOX™ est administré à des doses > 20 ppm,

Sevrage/Arrêt du traitement

La dose de KINOX™ 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 KINOX™.

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 KINOX™ 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 KINOX™, 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 de KINOX™. 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 de KINOX™ à 1 ppm, la FiO₂ doit être augmentée de 10 %. KINOX™ 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 KINOX™ 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 de 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 KINOX™ 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. Etalonnage 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 de KINOX™ 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, KINOX™ ne doit être administré que selon la prescription d'un médecin spécialiste en néonatalogie,

KINOX™ 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 de KINOX™ inhalé, quel que soit le ventilateur utilisé, Avec un ventilateur néonatal à débit continu, cela peut être obtenu en injectant un faible débit de KINOX™ 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 de Monoxyde d'azote inhalé inspiré doit être mesurée en continu dans le bras inspiratoire du circuit à proximité du patient, La concentration de dioxyde d'azote (NO₂) et la FiO₂ 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 le Monoxyde d'azote inhalé (± 2 ppm par rapport à la dose prescrite), NO₂ (0,5 ppm), et FiO₂ (\pm

0,05), La pression de la bouteille de KINOX™ 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 KINOX™ 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,

KINOX™ 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 KINOX™ 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 de KINOX™ 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 le Monoxyde d'azote inhalé et/ou la FiO₂ doivent être réduits dans la mesure du possible, S'il y a un changement inattendu de la concentration de Monoxyde d'azote inhalé, 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	· N=O :
Masse moléculaire	30,01 grammes

Composition :

KINOX™ 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 de KINOX™ est de 24 mois, Entreposer les bouteilles entre 15 et 30 °C (59-86°F),

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 de KINOX™ sont renvoyées à VitalAire Canada Inc.

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

KINOX™ (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 MD 15 : bouteilles portables en aluminium contenant 362 litres de monoxyde d'azote à température et pression normales, à une concentration de 800 ppm d'azote (volume livré : 351 litres)

Taille MD 15 : bouteilles portables en aluminium contenant 362 litres de monoxyde d'azote à température et pression normales, à une concentration de 100 ppm d'azote (volume livré : 351 litres)

Taille 88 : bouteilles en aluminium contenant 2138 litres de monoxyde d'azote à température et pression normales, à une concentration de 800 ppm d'azote (volume livré : 2091 litres)

Taille 88 : bouteilles en aluminium contenant 2138 litres de monoxyde d'azote à température et pression normales, à une concentration de 100 ppm d'azote (volume livré : 2091 litres)