

Monographie de produit
avec renseignements destinés aux patients

PrINOmax^{MD}

monoxyde d'azote

Gaz

Pour inhalation

800 ppm de monoxyde d'azote par cylindre

Vasodilatateur pulmonaire

Fabriqué par :

Mallinckrodt Manufacturing LLC

1060 Allendale Drive

Port Allen, LA 70767 É.-U.

Date de l'autorisation :

2026-04-15

Importé et distribué par :

C.R.I.

5420 North Service Road, Suite #206

Burlington, ON

L7L 6C7

Canada

Numéro de contrôle : 302564

Récentes modifications importantes à l'étiquette

| | |
|---|---------|
| Section 7 Mises en garde et précautions, maladie cardiovasculaire, pulmonaire veino-occlusive | 2026-04 |
|---|---------|

Table des matières

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la préparation de la plus récente monographie autorisée du produit ne sont pas répertoriées.

| | |
|--|-----------|
| Récentes modifications importantes à l'étiquette | 2 |
| Table des matières | 2 |
| Partie 1 : renseignements destinés aux professionnels de la santé | 4 |
| 1. Indications | 4 |
| 1.1. Pédiatrie (nouveau-nés à terme ou peu prématurés \geq 34 semaines)..... | 4 |
| 1.2. Gériatrie (\geq 65 ans) | 4 |
| 2. Contre-indications | 4 |
| 4. Posologie et administration | 4 |
| 4.2. Dose recommandée et ajustement posologique | 4 |
| 4.2.1. Arrêt du traitement..... | 5 |
| 4.4. Administration | 5 |
| 5. Surdose | 7 |
| 6. Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement | 7 |
| 7. Mises en garde et précautions | 8 |
| Généralités | 8 |
| Appareil cardiovasculaire | 9 |
| Hématologie | 10 |
| Appareil respiratoire | 10 |
| Examens de laboratoire..... | 10 |
| 7.1. Populations particulières | 11 |
| 7.1.1. Grossesse | 11 |
| 7.1.2. Allaitement..... | 11 |
| 7.1.3. Pédiatrie..... | 11 |
| 8. Effets indésirables | 11 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 8.2. | Effets indésirables observés au cours des études cliniques | 11 |
| 8.2.1. | Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Pédiatrie..... | 11 |
| 8.5. | Effets indésirables observés après la mise en marché | 14 |
| 9. | Interactions médicamenteuses | 14 |
| 9.2. | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 14 |
| 9.3. | Interactions médicamenteuses-comportement..... | 15 |
| 9.4. | Interactions médicament-médicament | 15 |
| 9.5. | Interactions médicament-aliment | 15 |
| 9.6. | Interactions médicament-plante médicinale | 15 |
| 9.7. | Interactions médicament-examens de laboratoire | 15 |
| 10. | Pharmacologie clinique | 15 |
| 10.1. | Mode d'action..... | 15 |
| 10.2. | Pharmacodynamie | 15 |
| 10.3. | Pharmacocinétique | 16 |
| 11. | Entreposage, stabilité et élimination | 19 |
| 12. | Instructions particulières de manipulation du produit | 19 |
| | Partie 2 : renseignements scientifiques..... | 21 |
| 13. | Renseignements pharmaceutiques | 21 |
| 14. | Études cliniques..... | 21 |
| 14.1. | Essais cliniques par indication | 21 |
| 16. | Toxicologie non clinique..... | 24 |
| | Renseignements sur le médicament destinés aux patients | 29 |

Partie 1 : renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

INOMax, utilisé en conjonction avec une assistance respiratoire et d'autres agents appropriés, est indiqué pour :

- le traitement des nouveau-nés à terme ou peu prématurés (≥ 34 semaines) souffrant d'une insuffisance respiratoire hypoxique associée à une preuve clinique ou échocardiographique d'hypertension pulmonaire, lorsqu'il améliore l'oxygénation et réduit le recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle.

L'innocuité et l'efficacité d'INOMax ont été établies au sein d'une population recevant d'autres thérapies pour l'insuffisance respiratoire hypoxique, y compris des vasodilatateurs, des liquides intraveineux, une thérapie au bicarbonate et la ventilation mécanique.

Durant des essais cliniques, aucune efficacité n'a été démontrée lors de l'utilisation d'INOMax auprès de patients souffrant d'une hernie diaphragmatique congénitale.

1.1. Pédiatrie (nouveau-nés à terme ou peu prématurés ≥ 34 semaines)

Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'INOMax pour les patients pédiatriques ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour utilisation en pédiatrie (consultez la section [1 Indications](#)).

1.2. Gériatrie (≥ 65 ans)

Aucune donnée n'a été présentée à Santé Canada; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2. Contre-indications

Chez les patients qui présentent une rare malformation cardiovasculaire pour laquelle l'oxygénation systémique dépend entièrement du shunt extra-pulmonaire droite-gauche, l'utilisation d'INOMax risque de diminuer le débit sanguin droite-gauche, ce qui avec ce trouble, pourrait être fatal.

4. Posologie et administration

4.2. Dose recommandée et ajustement posologique

La dose minimale efficace pour l'indication n'a pas été identifiée de façon optimale lors d'essais cliniques randomisés. La dose initiale d'INOMax doit être aussi faible que possible et en aucun cas supérieure à 20 ppm pendant une durée ne dépassant pas quatre heures. En cas d'absence de réaction à l'INOMax de quatre à six heures après le début de la thérapie, d'autres mesures doivent être considérées. Des tentatives doivent être effectuées durant une période de 4 à 24 heures pour réduire la dose aussi rapidement que possible à 5 ppm. Le traitement avec des tentatives agressives de réduction de la dose à 5 ppm doit se poursuivre jusqu'à ce que la saturation sous-jacente en oxygène soit normalisée, sans toutefois dépasser 96 heures de traitement; après quoi le nouveau-né doit être sevré d'INOMax (consultez la section [7 Mises en garde et 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 peut varier, mais elle dure habituellement moins de quatre jours.

Une dose initiale de 20 ppm a été utilisée dans les essais NINOS et CINRGI. Pour l'essai 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 quatre heures de traitement. Durant l'essai 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 de taux de NO₂ élevés augmente grandement lorsque l'INOMax est administré à des doses > 20 ppm.

4.2.1. Arrêt du traitement

La dose d'INOMax ne doit pas être arrêtée brusquement, car cela peut entraîner une augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et/ou l'aggravation de l'oxygénation sanguine (PaO₂). La détérioration de l'oxygénation et l'élévation de la PAP peuvent aussi se produire chez les nouveau-nés qui ne semblent pas répondre à l'INOMax.

En commençant dès que possible et dans un délai de 4 à 24 heures après le début du traitement, la dose doit être réduite à 5 ppm, à condition que l'oxygénation artérielle soit adéquate à 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 de l'air inspiré) soit inférieure à 0,60.

Lorsque la décision d'interrompre le traitement par INOMax est prise, la dose doit être réduite et des mesures doivent être mises en place pour minimiser la chute transitoire de la PaO₂ survenant fréquemment pendant les 10 à 60 minutes suivant l'interruption de l'administration 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 aucun changement dans l'oxygénation durant l'administration d'INOMax à 1 ppm, la FiO₂ doit être augmentée de 10 %, l'INOMax interrompu et les nouveau-nés sont étroitement surveillés pour tout signe d'hypoxémie. Si l'oxygénation tombe plus de 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 quatre jours doivent subir un bilan diagnostique approfondi pour déceler toute autre maladie.

4.4. Administration

Les professionnels de la santé qui prodiguent des soins aux 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 de l'administration du monoxyde d'azote :

1. théorie du fonctionnement du dispositif;
2. configuration du système d'administration, y compris les raccordements aux cylindres de gaz et au circuit respiratoire;
3. procédures avant utilisation (série d'étapes et de tests pour vérifier que le système d'administration est entièrement opérationnel et prêt à être utilisé en toute sécurité);
4. étalonnage du capteur de gaz;
5. réglage ou modification de la concentration thérapeutique de monoxyde d'azote;
6. utilisation d'un mode d'administration de monoxyde d'azote de secours (indépendant du système d'administration principal) pour assurer l'administration ininterrompue de monoxyde d'azote pour inhalation;
7. remplacement des cylindres de gaz et purge du système;
8. vérification et réglage des paramètres de l'alarme;

9. procédures de dépannage;
10. calendrier et procédures d'entretien du système d'administration selon les spécifications du fabricant.

La prescription et l'administration d'INOMax doivent être supervisées par un médecin spécialisé dans les soins intensifs néonataux. La prescription et l'administration doivent se limiter aux unités néonatales qui ont fait l'objet d'une formation adéquate dans l'utilisation d'un système d'administration de monoxyde d'azote. INOMax ne doit être administré qu'en conformité à la prescription d'un néonatalogue.

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

La concentration d'INOMax inspirée doit être mesurée constamment dans la branche inspiratoire du circuit près du patient. La concentration de dioxyde d'azote (NO_2) et la FiO_2 doivent aussi être mesurées au même endroit au moyen d'un appareil de surveillance étalonné et approuvé. Pour la sécurité du patient, des alertes appropriées doivent être réglées pour INOMax (± 2 ppm de la dose prescrite), le NO_2 (0,5 ppm) et la FiO_2 ($\pm 0,05$). La pression du cylindre d'INOMax doit être affichée afin de pouvoir remplacer le cylindre à temps sans interrompre accidentellement le traitement, et des cylindres de rechange doivent être disponibles pour permettre un remplacement à temps. Le traitement par INOMax doit être disponible pour ventilation manuelle, comme lors d'une aspiration, du transport du patient et de la réanimation.

En cas de défaillance du système ou d'une panne d'alimentation électrique secteur, une alimentation par batterie de secours et un système d'administration de monoxyde d'azote de secours doivent être disponibles. La disponibilité de ces dispositifs de secours minimise le risque d'interruption du traitement par monoxyde d'azote découlant de la panne du dispositif d'administration de monoxyde d'azote principal. L'alimentation de l'équipement de surveillance doit être indépendante du fonctionnement du dispositif d'administration.

Afin de minimiser les risques d'hypoxémie associés à une interruption soudaine du traitement médicamenteux et à une exposition accidentelle, le dispositif doit permettre le raccordement de deux cylindres de monoxyde d'azote pouvant être utilisés à tour de rôle grâce à un collecteur, ou d'autres moyens pour assurer une alimentation continue de monoxyde d'azote pour le fonctionnement normal d'un système d'administration principal lors du remplacement des cylindres.

INOMax doit être administré en surveillant la PaO_2 , la méthémoglobine et le NO_2 .

INOMax peut être administré durant une imagerie par résonance magnétique (IRM) si l'INOMax DS_{IR} Plus MRI est utilisé avec les cylindres d'INOMax « MR conditional » (compatibles avec l'IRM sous certaines conditions) à 100 gauss ou moins dans une salle d'imagerie par résonance magnétique de 1,5 T ou 3,0 T (consultez la section [7 Mises en garde et précautions, Généralités](#)).

Surveillance de la méthémoglobine

Il est reconnu que l'activité de la méthémoglobine-réductase chez les nouveau-nés est inférieure à celle des 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. La méthémoglobinémie augmente avec la dose de monoxyde d'azote. Si les taux de méthémoglobine sont > 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.

5. Surdose

Une surdose d'INOmax se manifestera par une augmentation des taux de méthémoglobine et de NO₂. Un taux élevé de NO₂ peut causer une lésion pulmonaire aiguë. Une augmentation de la méthémoglobinémie réduit la capacité d'apport en oxygène par la circulation sanguine.

La méthémoglobinémie qui ne s'atténue pas après la diminution ou l'arrêt du traitement peut être traitée en administrant de la vitamine C ou du bleu de méthylène par voie intraveineuse ou en procédant à une transfusion sanguine, selon la situation clinique.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669).

6. Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 Formes posologiques, teneurs et composition

| Voie d'administration | Forme posologique/teneur/composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|----------------------------|
| inhalation | gaz / 800 ppm / monoxyde d'azote (0,08 %) | azote (99,92 %) |

INOMax (monoxyde d'azote) pour inhalation est fourni dans des cylindres en aluminium sous forme de gaz comprimé sous haute pression (2 000 psig [livres par pouce carré]) et il est offert dans les formats suivants :

- Taille D : cylindres 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 88 : cylindres en aluminium contenant 1 963 litres de monoxyde d'azote à température et pression normales, à une concentration de 800 ppm d'azote (volume livré : 1 918 litres).

7. Mises en garde et précautions

Généralités

Commencez tout traitement de remplacement dès que l'état du nourrisson l'exige, sans tenir compte de sa réponse ou de son absence de réponse à INOMax (consultez la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Si la réponse clinique est jugée inadéquate après quatre à six heures de traitement par INOMax, envisagez les éléments qui suivent. La disponibilité du monoxyde d'azote doit être assurée durant le transport des patients qui doivent être transférés à un autre hôpital pour éviter l'aggravation de leur état lors de l'interruption soudaine de l'administration d'INOMax. Un traitement de rattrapage, comme l'oxygénation extracorporelle par membrane (OECM), doit être considéré en cas de détérioration continue ou d'absence d'amélioration, selon les critères définis par l'hôpital local.

L'étude de suivi, menée auprès des participants à l'étude NINOS âgés entre 18 et 24 mois, s'est appuyée sur un nombre relativement petit de patients traités par un placebo (n = 84) et par monoxyde d'azote inhalé (n = 88); les données du suivi effectué à un an auprès des participants à l'étude CINRGI portaient sur 71 patients du groupe placebo et 74 patients du groupe monoxyde d'azote inhalé. Considérant les séquelles éventuelles à long terme associées à l'état sous-jacent (l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né) et les effets inconnus à long terme d'INOMax, nous recommandons une surveillance à long terme de la fonction pulmonaire, du neurodéveloppement, de la croissance et de l'ouïe de ces nouveau-nés.

Les professionnels de la santé qui travaillent dans une unité néonatale et qui administrent l'INOMax doivent être formés adéquatement (consultez la section [4.4 Administration](#)) et familiers avec le mode d'emploi d'un système d'administration de 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.

Le traitement par INOMax peut être administré durant une imagerie par résonance magnétique (IRM). Il est possible d'utiliser l'INOMax DS_{IR} Plus MRI avec les cylindres d'INOMax « MR conditional » (compatibles avec l'IRM sous certaines conditions) à 100 gauss ou moins dans une salle d'imagerie par résonance magnétique de 1,5 T ou 3,0 T. L'utilisation d'un cylindre autre que le cylindre en aluminium de taille 88 pourrait créer un risque de projection. L'INOMax DS_{IR} Plus MRI est indiqué pour une utilisation uniquement avec les ventilateurs qui ont été validés comme étant compatibles avec l'IRM

sous certaines conditions, comme précisé dans le manuel d'utilisation de l'INOMax DS_{IR} Plus MRI. Consultez le manuel d'utilisation de l'INOMax DS_{IR} Plus MRI avant d'administrer l'INOMax pendant les examens d'IRM.

Appareil cardiovasculaire

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.

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. Les patients doivent être traités avec une FiO₂ augmentée et doivent reprendre 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 (consultez la section [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Arrêt du traitement](#)).

Une détérioration de l'oxygénation et une élévation de la pression artérielle pulmonaire peuvent aussi se produire chez les nouveau-nés qui ne semblent pas répondre à l'INOMax. Encore une fois, le sevrage d'INOMax doit être mené avec prudence (consultez la section [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Arrêt du traitement](#)).

Insuffisance cardiaque

Les patients qui souffraient d'une dysfonction ventriculaire gauche traitée par monoxyde d'azote inhalé, même pendant de courtes périodes, ont éprouvé des événements indésirables graves (p. ex., œdème pulmonaire, hausse de la pression artérielle pulmonaire bloquée, aggravation de la dysfonction ventriculaire gauche, hypotension systémique, bradycardie et arrêt cardiaque). Interrompez la prise d'INOMax pendant l'administration d'un traitement symptomatique.

Maladie pulmonaire veino-occlusive

Des cas d'œdème pulmonaire ont été signalés avec des vasodilatateurs, y compris le monoxyde d'azote, lorsqu'ils sont utilisés chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire veino-occlusive. Par conséquent, en cas de signes d'œdème pulmonaire lorsque l'INOMax est administré à des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, envisagez la présence d'une maladie pulmonaire veino-occlusive.

Hématologie

Méthémoglobinémie

On sait que l'activité de la méthémoglobine-réductase est réduite chez les nouveau-nés par rapport aux adultes et que ces derniers 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 (consultez la section [4.4 Administration, Surveillance de la méthémoglobine](#)).

La méthémoglobinémie augmente avec la dose de monoxyde d'azote. Si les taux de méthémoglobine sont > 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 aux taux de référence en quelques heures. Si les taux de méthémoglobine ne se sont pas rétablis après l'interruption ou la réduction du traitement, des mesures supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires (consultez la section [5 Surdose](#)).

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 les adultes humains sont contradictoires. Dans une petite étude ayant porté sur des lapins et des humains, il a été montré que le monoxyde d'azote inhalé multipliait par deux, environ, le temps de saignement. 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 ou peu prématurés présentant une insuffisance respiratoire hypoxique.

Appareil respiratoire

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 (consultez la section [4.4 Administration, Surveillance du dioxyde d'azote](#)).

Dans une étude, les taux de NO₂ étaient < 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 maximale moyenne de NO₂ était de 2,6 ppm.

Examens de laboratoire

INOMax doit être administré en surveillant la PaO₂, la méthémoglobine et le NO₂. Les taux de méthémoglobine doivent être mesurés dans l'heure qui suit 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 (consultez la section [4.4 Administration, Surveillance de la méthémoglobine](#); [4.4 Administration, Surveillance du dioxyde d'azote](#)).

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec le monoxyde d'azote inhalé. Il n'a pas été déterminé si INOmax peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut avoir une répercussion sur la capacité reproductive.

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.

7.1.2. 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.

7.1.3. Pédiatrie

Le monoxyde d'azote pour inhalation a été étudié chez les nouveau-nés âgés de 14 jours au maximum et dont l'âge gestationnel était ≥ 34 semaines. Aucune autre information relative à son efficacité n'est disponible dans d'autres groupes d'âge. 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.

8. Effets indésirables

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée en pratique clinique et elle ne doit pas être comparée aux fréquences déclarées dans les essais cliniques d'un autre médicament.

8.2.1. Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Pédiatrie

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 en ce qui concernait l'incidence et la gravité des états suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie de grade IV, leucomalacie périventriculaire, infarctus cérébral, crises convulsives nécessitant un traitement anticonvulsivant, hémorragie pulmonaire ou digestive. Le [Tableau 2](#) fournit une analyse post hoc présentant la distribution de certains événements indésirables durant l'étude NINOS pour la population ayant véritablement reçu le médicament (n = 235).

Tableau 2 Certains effets indésirables observés au cours de l'étude NINOS*, population ayant véritablement reçu le gaz

| Événements indésirables | Placebo (n = 116) | iNO (toutes doses confondues)** (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 (LPV)*** | 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 gastro-intestinal | 1 (0,9 %) | 1 (0,8 %) |
| Nouvelle hémorragie intraventriculaire (HIV)*** | 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 (iNO), conformément au protocole de l'étude.

*** Dans une analyse post hoc, il y a eu, parmi les patients n'ayant pas eu d'OECM (oxygénation extracorporelle par membrane) et en ne considérant seulement que la dose de 20 ppm, une augmentation du nombre des événements suivants : infarctus cérébral/intracrânien, leucomalacie périventriculaire, hémorragie pulmonaire et nouvelle hémorragie intraventriculaire, bien qu'il y ait des limites à de telles analyses post hoc.

Le [Tableau 3](#) ci-dessous montre les événements indésirables ayant une incidence d'au moins 5 % sur le traitement par INOmax dans l'étude CINRGI et qui ont été plus fréquents avec l'INOmax qu'avec le placebo.

Tableau 3 Effets indésirables observés au cours de l'étude CINRGI

| Événement indésirable | Placebo (n = 89) | iNO (n = 97) |
|-----------------------|---------------------|-----------------|
| Hypotension | 9 (10 %) | 13 (13 %) |
| Sevrage | 9 (10 %) | 12 (12 %) |
| Atélectasie | 8 (9 %) | 9 (9 %) |
| Hématurie | 5 (6 %) | 8 (8 %) |
| Hyperglycémie | 6 (7 %) | 8 (8 %) |
| Sepsie | 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'OECM (échantillon non randomisé) ont montré que les patients ayant reçu du monoxyde d'azote inhalé présentaient une augmentation du nombre d'événements indésirables suivants : tachycardie, hypokaliémie, infection, fièvre, cellulite, trouble de la coagulation, hémorragie, surdité et hématurie.

Dans l'étude NINOS, des doses de monoxyde d'azote inhalé allant jusqu'à 80 ppm et une durée de traitement allant jusqu'à 14 jours ont été permises. 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; par contre, des dispositifs d'administration standardisés ont été utilisés dans l'étude CINRGI pour fournir une dose constante de monoxyde d'azote inhalé. Par conséquent, 42,9 % des patients de l'étude NINOS (à la dose maximale 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

Les effets à long terme d'INOmax ont été évalués dans une population de nouveau-nés prématurés pendant une durée maximale de 7 ans au cours de laquelle 153 patients ont reçu le placebo et 152 patients ont reçu INOmax. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes ayant reçu le placebo et l'INOmax en ce qui concerne la survie, les évaluations de croissance, les examens physiques et la prise des signes vitaux, le comportement et les évaluations neuro-comportementales, les hospitalisations et l'utilisation d'oxygène à la maison.

Des examens de suivi ont été réalisés entre 18 et 24 mois pour les nourrissons inclus dans l'étude NINOS. Chez les nourrissons pour lesquels un suivi est disponible, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne leurs 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 des nourrissons selon une évaluation au moyen de l'échelle Bayley de l'indice de développement mental (IDM) était similaire entre les deux groupes de traitement. Cependant, une analyse post hoc des événements indésirables pour la population ayant véritablement reçu le gaz a indiqué des différences numériques entre les groupes de traitement (consultez le tableau [Tableau 4](#) ci-dessous).

Tableau 4 Événements indésirables observés lors du suivi effectué entre 18 et-24 mois chez les sujets de l'étude NINOS, population ayant véritablement reçu le gaz

| Événements indésirables | Placebo | iNO (toutes doses confondues)* |
|---|----------------|--------------------------------|
| Trouble de la marche (démarche fonctionnelle, dispositif d'aide à la marche requis et aucune marche indépendante) | 15/84 (17,9 %) | 22/88 (25,0 %) |
| Présence de paralysie cérébrale | 8/84 (9,5 %) | 11/88 (12,5 %) |
| Au moins une crise convulsive depuis le congé de l'hôpital | 12/85 (14,1 %) | 5/88 (5,7 %) |
| Perte neurosensorielle | 6/75 (8,0 %) | 8/73 (11,0 %) |
| Moyenne IDP (indice de développement psychomoteur) de Bayley ± écart-type | 94,4 ± 17,9 | 85,0 ± 21,3 |
| IDP < 50 | 3/76 (3,9 %) | 11/83 (13,3 %) |

* Les patients ont reçu au maximum 20 ppm ou 80 ppm d'iNO conformément au protocole de l'étude

Les données du suivi après un an des sujets de l'étude CINRGI (taux de suivi de 85 %) indiquent que les patients du groupe ayant reçu le monoxyde d'azote inhalé avaient un pourcentage plus élevé de perte d'ouïe (4 %) que celui des participants du groupe ayant reçu le placebo (0 %). De plus, le pourcentage

de paralysie cérébrale 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 du suivi après un an effectué auprès des 145 sur les 155 nourrissons ayant initialement participé à l'étude non pivot INO-01/02 ont montré que 23 % des patients du groupe ayant reçu le monoxyde d'azote inhalé et 14 % de ceux dans le groupe ayant reçu le placebo montraient une altération grave lors de l'évaluation globale de leur état neurologique à un an. Les patients de cette étude ont reçu 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 cinq ans des sujets de l'étude CINRGI et NINOS était de seulement 25 %. Les données de suivi à cinq ans ont été recueillies auprès de 43 patients du groupe ayant reçu le placebo et 55 patients du groupe ayant reçu le monoxyde d'azote inhalé. Les patients traités par monoxyde d'azote inhalé avaient une incidence grandement supérieure de trouble de la marche lors du suivi à cinq ans (16 % dans le groupe du monoxyde d'azote inhalé comparativement à 2 % dans le groupe placebo, $p = 0,04$). De plus, le pourcentage de troubles de la vision, de crises convulsives récurrentes non fébriles était grandement plus élevé parmi les patients ayant reçu le monoxyde d'azote inhalé. Des conclusions valides ne peuvent pas être tirées de ces données en raison d'un taux de suivi de 25 %.

8.5. Effets indésirables observés après la 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 (≤ 1 mois) :

Troubles cardiaques : bradycardie après l'arrêt abrupt du traitement.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypoxie après l'arrêt abrupt du traitement.

Troubles vasculaires : hypotension après l'arrêt abrupt du traitement.

Exposition accidentelle : une douleur à la poitrine, des étourdissements, une gorge sèche, de la dyspnée et des maux de tête ont été signalés par le personnel hospitalier après une exposition accidentelle.

9. Interactions médicamenteuses

9.2. Aperçu des 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. En particulier, il n'y a pas de données pour évaluer la possibilité que des composés donneurs de monoxyde d'azote, y compris le nitroprussiate de sodium et la nitroglycérine, puissent avoir un effet additif avec INOmax quant au risque de développer une méthémoglobinémie. INOmax a été administré avec de la tolazoline, de la dopamine, de la dobutamine, des stéroïdes, un surfactant et une ventilation à haute fréquence. INOmax doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent des composés donneurs de NO (p. ex. nitroprussiate, nitroglycérine, prilocaïne et des substances reconnues pour augmenter la méthémoglobine) en raison du risque de méthémoglobinémie.

9.3. Interactions médicamenteuses-comportement

L'interaction d'INOmax avec les risques liés au comportement individuel (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4. Interactions médicament-médicament

Aucune interaction formelle avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5. Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

Le monoxyde d'azote est un composé produit par de nombreuses cellules du corps. Il décontracte le muscle lisse vasculaire en se liant à la fraction hémique 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 se désactive très rapidement en se liant à l'hémoglobine. Ainsi, lorsqu'il est administré par inhalation, le monoxyde d'azote améliore l'adéquation du rapport ventilation-perfusion (V/Q) et agit comme un vasodilatateur pulmonaire sélectif.

10.2. Pharmacodynamie

Le monoxyde d'azote inhalé semble augmenter la pression partielle d'oxygène artériel (PaO_2) en dilatant les vaisseaux pulmonaires dans les zones mieux ventilées du poumon, en redistribuant le débit sanguin pulmonaire loin des régions du poumon présentant de faibles rapports de ventilation/perfusion (V/Q) vers des régions avec des rapports normaux.

Effets sur le tonus vasculaire pulmonaire dans l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né : l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) survient comme principal défaut de développement ou comme trouble secondaire à d'autres maladies, comme le syndrome d'aspiration méconiale (SAM), la pneumonie, la sepsie, la maladie de la membrane hyaline, la hernie diaphragmatique congénitale (HDC) et l'hypoplasie pulmonaire. Dans ces cas, la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) est élevée, ce qui entraîne une hypoxémie secondaire au shunt droite-gauche du fait de la persistance du canal artériel et de la persistance du foramen ovale. L'inhalation du monoxyde d'azote réduit l'indice d'oxygénation ($IO = \text{pression moyenne des voies respiratoires en cm H}_2\text{O} \times \text{fraction de la concentration d'oxygène inspiré } [FiO_2] \times 100 \text{ divisé par la concentration artérielle systémique en mm Hg } [PaO_2]$) et augmente la PaO_2 .

Chez les patients qui répondent à ce traitement en matière 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.

Le monoxyde d'azote inhalé a pour principal effet de détendre le muscle lisse vasculaire du poumon, causant la dilatation des vaisseaux sanguins et augmentant ainsi le débit sanguin vers la région atteinte par le composé.

Pharmacodynamie chez les nouveau-nés

L'amélioration de la tension artérielle en oxygène chez les nouveau-nés hypoxémiques durant l'administration du monoxyde d'azote inhalé est souvent due à la réduction combinée du shunt extra-pulmonaire et du shunt intra-pulmonaire. L'altération des échanges gazeux est traditionnellement évaluée en effectuant des calculs répétés de l'indice d'oxygénation (IO) chez les nouveau-nés avec un $IO = 100 \times (FiO_2 \times PMVR) / PaO_2$, 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. Le contrôle historique suggère qu'un $IO > 40$ est corrélé à un taux de mortalité de 80 % et il est souvent utilisé comme valeur seuil pour décider d'un traitement de sauvetage par oxygénation extracorporelle par membrane.

Tout traitement ayant un impact clinique significatif sur l'insuffisance respiratoire hypoxémique doit donc entraîner une réduction importante de l'IO, préférablement une réduction persistante en dessous de 40, qui indiquerait l'établissement d'une oxygénation acceptable nécessitant des paramètres de ventilation 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.

Agents modificateurs de l'hémostase

On pense que le monoxyde d'azote endogène régule la GMPc plaquettaire, en plus de fournir une fonction anti-agrégante. Il existe également une controverse quant à savoir si l'association du monoxyde d'azote inhalé à d'autres composés pharmaceutiques qui ont des propriétés anticoagulantes pourrait influencer l'hémostase de manière synergique ou additive.

Dans le cadre de l'étude ICR 013402, des bénévoles randomisés ont reçu soit le placebo par inhalation, soit 80 ppm de monoxyde d'azote inhalé, avec ou sans 5 000 E d'héparine administrée par voie intraveineuse au début de la procédure d'inhalation. La combinaison de monoxyde d'azote inhalé et d'héparine n'a, en aucun cas, causé un temps de saignement prolongé, éliminant ainsi les effets de synergie ou d'addition entre le monoxyde d'azote inhalé et un agent anticoagulant (héparine).

10.3. Pharmacocinétique

L'innocuité de l'inhalation à court terme du monoxyde d'azote (NO) (40 ppm pendant deux heures) chez 12 bénévoles en santé n'a pas occasionné d'effets notables sur les tensions artérielles systolique et diastolique, la fréquence cardiaque, le taux respiratoire ou la saturation périphérique en oxygène. De plus, aucun effet significatif n'a été observé sur les résultats d'examen hématologiques et chimiques sanguins (CTN-NO-93-006). Les études sur des adultes bénévoles normaux, en santé, sur le monoxyde d'azote inhalé à des doses pouvant atteindre jusqu'à 128 ppm (dose supérieure à toute dose utilisée en clinique), n'ont pas démontré une méthémoglobinémie cliniquement significative. Les taux maximaux de méthémoglobine sont atteints trois à cinq heures après l'inhalation du monoxyde d'azote et la modélisation pharmacocinétique a été effectuée sur les données brutes par Ohmeda (RDR 0076). Le

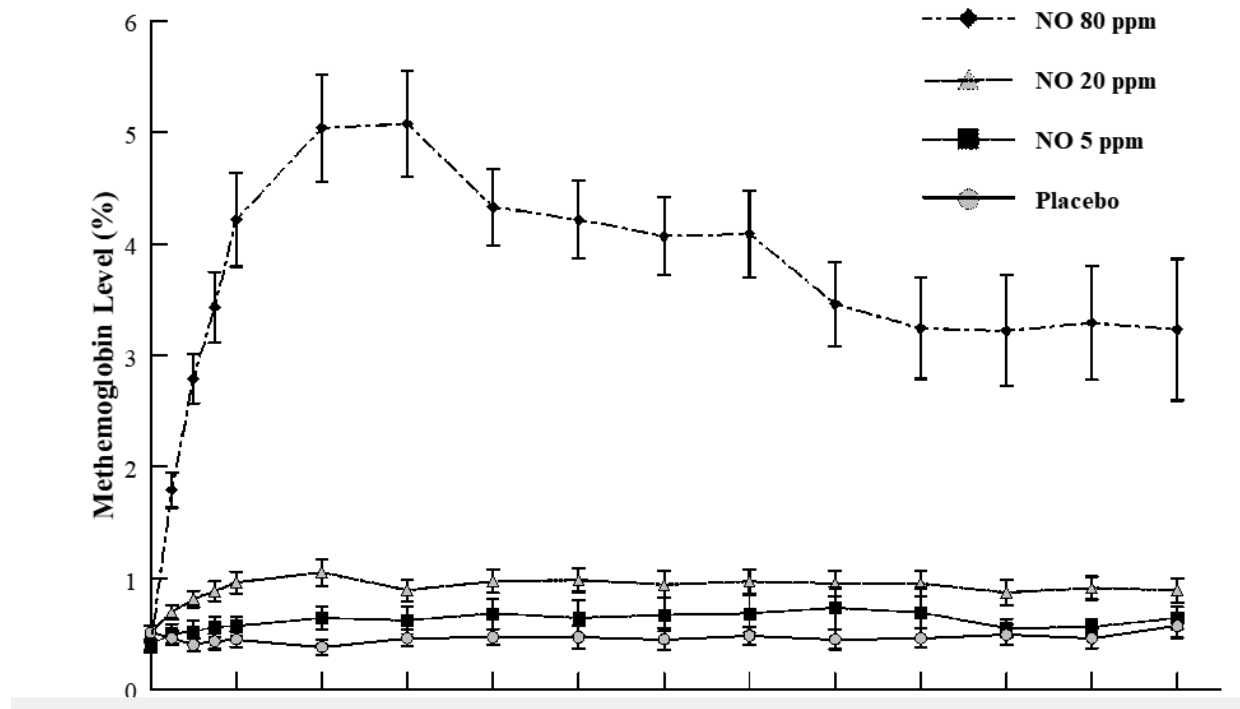
métabolisme du monoxyde d'azote a été dépendant de l'oxygénation de l'hémoglobine des globules rouges chez les sujets en santé ainsi que chez les patients ayant une insuffisance cardiaque grave (CTN-NO-93-008). Les données indiquent que l'inactivation du monoxyde d'azote s'est produite dans les globules rouges et suggèrent que l'oxyhémoglobine a agi comme donneur d'oxygène en faveur de la molécule de monoxyde d'azote pour sa conversion en nitrate. La fraction de monoxyde d'azote inactivé par conversion stœchiométrique en nitrate et méthémoglobine semble déterminée par le rapport oxyhémoglobine/hémoglobine dans les globules rouges. Une étude auprès de bénévoles adultes en santé a trouvé qu'une partie du monoxyde d'azote absorbé initialement ne forme pas de la méthémoglobine, mais qu'environ 14 % maximum du monoxyde d'azote absorbé peut être converti directement en oxydes d'azote, qui a un volume de distribution équivalent à environ un tiers du poids corporel et une clairance similaire au taux de filtration glomérulaire. Les données provenant d'une autre étude chez des hommes adultes en santé a indiqué que la conversion du NO en NO_3^- est une voie métabolique majeure du NO inhalé chez les humains et que plus de 70 % du NO inhalé est excrété sous forme de NO_3 dans l'urine.

Pharmacocinétique chez les nouveau-nés

La formation de méthémoglobine est attendue durant le traitement par monoxyde d'azote inhalé dans la plage de doses proposées et doit être dose-dépendante. Les patients qui ne reçoivent pas de monoxyde d'azote inhalé ont habituellement des taux de méthémoglobine variant entre 0,2 et 1 %. Le principal problème lié à l'augmentation du taux de méthémoglobine est la diminution de la capacité totale de transport d'oxygène par le sang. Les taux acceptables de méthémoglobine font débats. La plupart des chercheurs ont retenu comme taux maximal acceptable de méthémoglobine une valeur comprise entre 5 et 10 %.

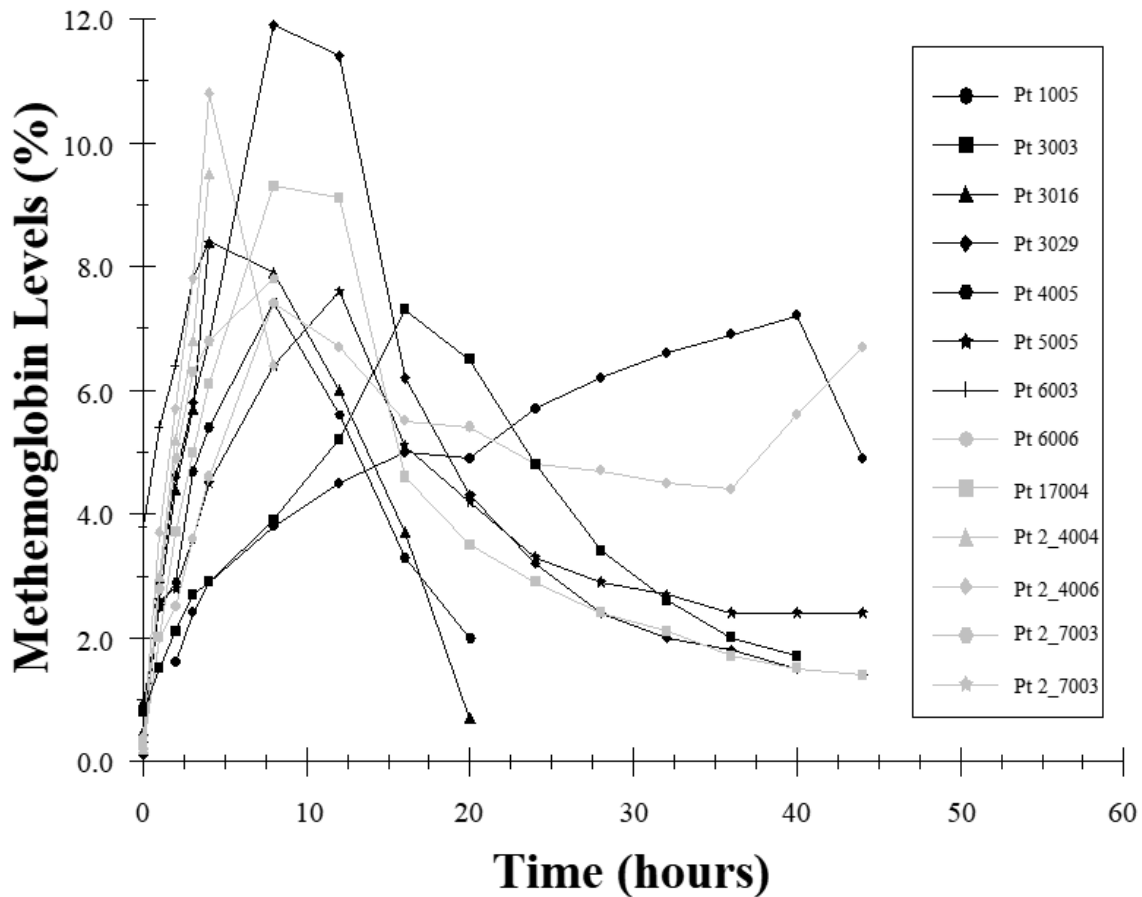
Les concentrations moyennes de méthémoglobine dans l'étude Ohmeda INO 01/02 sont présentées dans la [Figure 1](#). Comme on le voit, il y a une augmentation dose-dépendante des taux de méthémoglobine avec un maximum d'environ 5 % (le taux prédéfini de méthémoglobine à partir duquel la dose de monoxyde d'azote inhalé devait être réduit) dans le groupe ayant la dose de monoxyde d'azote inhalé de 80 ppm. Cependant, 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 \pm écart-type)



Treize des 37 patients ayant reçu 80 ppm de monoxyde d'azote inhalé (35 %) dans cette étude ont eu des taux de méthémoglobine supérieurs à 7 %. L'évolution de ces patients est présentée dans la [Figure 2](#). La durée moyenne pour atteindre leur 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 par monoxyde d'azote inhalé, à l'exception d'un patient qui ne l'a atteint qu'au bout de 40 heures, soulignant ainsi la nécessité de continuer à surveiller les taux pendant 48 heures après le début du traitement. Aucun patient ayant reçu 20 ppm ou 5 ppm de monoxyde d'azote inhalé dans cette étude n'a eu des taux de méthémoglobine supérieurs à 7 %.

Figure 2 Taux de méthémoglobine – Étude Ohmeda INO 01/02, patients atteints d’une méthémoglobinémie



11. Entreposage, stabilité et élimination

La durée de conservation d’INOMax est de 36 mois.

Les cylindres doivent être entreposés à 25 °C (77 °F) avec des écarts autorisés entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F) [Voir les directives de la USP sur la température ambiante contrôlée].

Les cylindres d’INOMax utilisés doivent être retournés à Mallinckrodt Manufacturing LLC.

12. Instructions particulières de manipulation du produit

Tous les règlements concernant la manipulation de récipients sous pression doivent être respectés.

Protégez les cylindres des chocs, des chutes, des matières oxydantes et inflammables, de l’humidité et des sources de chaleur ou d’ignition.

L’installation d’un système de conduites de monoxyde d’azote avec un poste d’alimentation par cylindres, d’un réseau fixe et d’unités terminales augmente grandement le risque de formation de NO₂ et de son administration aux patients, c’est pour cette raison qu’elle est donc fortement déconseillée.

Les cylindres doivent être transportés avec des matériaux appropriés pour les protéger des risques de chocs et de chutes.

Utilisation dans la salle d'imagerie par résonance magnétique : les cylindres d'INOmax MR conditional (IRM compatibles sous conditions) peuvent être utilisés avec l'INOmax DS_{IR} Plus MRI à 100 gauss ou moins dans une salle d'imagerie à résonance magnétique de 1,5 T ou 3,0 T. L'utilisation d'un cylindre autre que le cylindre en aluminium de taille 88 pourrait créer un risque de projection (consultez la section [7 Mises en garde et précautions, Généralités](#)).

Exposition professionnelle

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

Partie 2 : renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

| | |
|---|-------------------------------------|
| Dénomination commune du ou des produits médicamenteux : | monoxyde d'azote |
| Nom chimique : | monoxyde d'azote, oxyde d'azote(II) |
| Formule moléculaire et masse moléculaire : | NO, 30,01 grammes/mol |
| Formule développée: | $\cdot\ddot{N}=\ddot{O}:$ |
| Propriétés physicochimiques : | gaz |

Caractéristiques du produit :

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

14. Études cliniques

14.1. Essais cliniques par indication

L'efficacité d'INOMax a été évaluée auprès de nouveau-nés à terme et peu prématurés souffrant d'une insuffisance respiratoire hypoxique résultant d'une variété d'étiologies, qui avaient un indice d'oxygénation (IO) de ≥ 25 cm H₂O / mm Hg.

Dans une analyse post hoc des données d'un sous-groupe des études NINOS et CINRGI, l'avantage clinique mesuré par le recours à l'oxygénation extracorporelle par membrane (OECM) était supérieur pour les sous-groupes de patients qui ne répondaient pas aux critères d'OECM de l'étude au début de celle-ci (NINOS) ou dont l'IO de base était inférieur à 40 cm H₂O / mm Hg (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, à double insu, randomisé, avec témoins sous placebo auprès de 235 nouveau-nés (âge gestationnel de ≥ 34 semaines) souffrant d'une insuffisance respiratoire hypoxique et présentant des IO de ≥ 25 cm H₂O / mm Hg.

L'objectif de l'étude était de déterminer si le monoxyde d'azote inhalé allait réduire les décès et/ou le recours à l'OECM au sein d'une cohorte préalablement définie de nouveau-nés à terme ou peu prématurés souffrant d'une insuffisance respiratoire hypoxique ne répondant pas au traitement traditionnel. L'insuffisance respiratoire hypoxique était causée par le syndrome d'aspiration méconiale (SAM; 49 %), une pneumonie/sepsie (21 %), l'hypertension pulmonaire primitive idiopathique du nouveau-né (HPPN; 17 %) ou le syndrome de détresse respiratoire (SDR; 11 %). Des nourrissons de 14 jours ou moins (moyenne de 1,7 jour) avec une PaO₂ moyenne de 46 mm Hg et un IO moyen de 43 cm H₂O / mm Hg ont été randomisés initialement pour recevoir 100 % d'O₂ avec (n = 114) ou sans (n = 121) monoxyde d'azote à 20 ppm pendant un maximum de 14 jours. La réponse au médicament à l'étude a été définie comme étant une variation par rapport à la référence de la PaO₂ 30 minutes après avoir commencé le traitement (réponse complète = $>$ jusqu'à 20 mm Hg, réponse partielle = de 10 à 20 mm Hg, pas de réponse = $<$ 10 mm Hg). 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 avec intention de traiter (ITT) population sont présentés dans le [Tableau 5](#).

Tableau 5 Sommaire des résultats cliniques de l'étude NINOS, population avec intention de traiter (ITT)

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

^a Oxygénation extracorporelle par membrane

^b Le décès ou le besoin d'une OECM était le critère d'évaluation principal de l'étude

Bien que l'incidence de décès à l'âge de 120 jours était similaire pour les deux groupes (NO, 14 %; témoin, 17 %), beaucoup moins de nourrissons du groupe recevant le monoxyde d'azote ont nécessité une OECM comparativement à ceux du groupe témoin (39 % contre 55 %, $p = 0,014$). L'incidence combinée de décès et/ou de recours à une OECM a démontré un avantage significatif pour les groupes traités par le monoxyde d'azote (46 % contre 64 %, $p = 0,006$).

Le critère d'évaluation principal d'efficacité déterminé par le gaz véritablement reçu a été examiné dans une analyse post hoc qui est présentée dans le [Tableau 6](#).

Tableau 6 Sommaire des résultats cliniques de l'étude NINOS, population ayant véritablement reçu le gaz

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

^a Oxygénation extracorporelle par membrane

^b Le décès ou le besoin d'une OECM était le critère d'évaluation principal de l'étude

Le taux de réponse (réponse complète, réponse partielle, pas de réponse) à l'administration du monoxyde d'azote inhalé à 20 ppm pour la population ayant véritablement reçu le gaz a aussi été déterminé par une analyse post hoc présentée dans le [Tableau 7](#).

Tableau 7 Taux de réponse au gaz à l'étude, population ayant véritablement reçu le gaz

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

Les données indiquent aussi que seulement 5,5 % des nouveau-nés qui n'ont pas répondu, ou partiellement répondu au traitement de monoxyde d'azote inhalé d'une dose de 20 ppm, ont obtenu une réponse complète après avoir obtenu une 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 corroborent les conclusions tirées de la population en intention de traiter initiale.

Le taux de décès ou le recours à l'OECM 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 sont présentés dans le [Tableau 8](#).

Tableau 8 Recours à une OECM selon la réponse initiale, population ayant véritablement reçu le gaz

| Réponse | Taux de décès ou OECM | | | | |
|--|-----------------------|-----------------|-------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Placebo (n = 112) | NO (n = 117) | Valeur <i>p</i> * | Taux de réduction absolu (%) | Taux de réduction relatif (%) |
| Réponse complète durant les 30 premières minutes** | 8/16 (50 %) | 15/58 (25,9 %) | 0,076 | -24,1 | -48,2 |
| Réponse partielle durant les 30 premières minutes | 63/96 (65,6 %) | 40/59 (67,8 %) | 0,862 | 2,2 | 3,4 |

* valeur *p* de la méthode exacte de Fisher à intervalles bilatéraux

** la réponse complète a été définie comme étant une augmentation \geq 20 mm Hg de la PaO₂ après 30 minutes de traitement par gaz

Ces résultats démontrent que le taux de décès ou de recours à une OECM entre les groupes de traitement varie selon la réponse initiale au monoxyde d'azote inhalé à 20 ppm, indiquant que les patients qui n'ont pas entièrement répondu au traitement par monoxyde d'azote inhalé durant les 30 premières minutes de traitement n'ont pas bénéficié sensiblement du traitement.

Le groupe ayant reçu le monoxyde d'azote a présenté des augmentations nettement plus importantes de la PaO₂ et des diminutions nettement plus importantes de l'IO et du gradient artériel-alvéolaire d'oxygène comparativement au groupe témoin ($p < 0,001$, tous paramètres confondus).

Le médicament à l'étude n'a été arrêté chez aucun nourrisson pour un motif de toxicité. Le monoxyde d'azote inhalé n'a eu aucun effet perceptible sur la mortalité. Les événements indésirables recueillis

durant l'étude NINOS se sont produits à des taux d'incidence similaires dans les deux groupes de traitement (consultez la section [8 Effets indésirables](#)).

Étude CINRGI

Cette étude était un essai multicentrique, à double insu, randomisé, avec témoins sous placebo auprès de 186 nouveau-nés à terme ou peu prématurés (âge gestationnel \geq 34 semaines) souffrant d'hypertension pulmonaire et d'une insuffisance respiratoire hypoxique, avec un IO \geq 25 cm H₂O/mm Hg. L'étude visait principalement à déterminer si l'INOMax allait réduire le recours à une OECM chez ces patients. L'insuffisance respiratoire hypoxique était causée par le SAM (35 %), l'HPPN idiopathique (30 %), une pneumonie/sepsie (24 %) ou le SDR (8 %). Les patients avec une PaO₂ moyenne de 54 mm Hg et un IO moyen de 44 cm H₂O / mm Hg ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit 20 ppm d'INOMax (n = 97), soit de l'azote (placebo; n = 89) en plus de leur assistance respiratoire. Les patients avec une PaO₂ > 60 mm Hg et un pH < 7,55 ont été sevrés à une dose de 5 ppm d'INOMax ou à un placebo. La durée maximale du traitement INOMax était de 96 heures. Les principaux résultats de l'étude CINRGI sont présentés dans le [Tableau 9](#).

Tableau 9 Sommaire des résultats cliniques de l'étude CINRGI

| | Placebo | INOMax | Valeur p | Taux de réduction absolu (%) | Taux de réduction relatif (%) |
|---------------------|--------------|--------------|----------|------------------------------|-------------------------------|
| OECM ^{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 extracorporelle par membrane

^b OECM était le critère d'évaluation principal de l'étude

Beaucoup moins de nouveau-nés du groupe INOMax ont nécessité une OECM comparativement au groupe témoin (31% contre 57 %, $p < 0,001$). Bien que le nombre de décès ait été similaire dans les deux groupes (INOMax, 3 %; placebo, 6 %), l'incidence combinée de décès et/ou de recours à une OECM était inférieure dans le groupe INOMax (33 % contre 58 %, $p < 0,001$).

De plus, l'oxygénation du groupe INOMax s'était grandement améliorée, telle que mesurée par la PaO₂, l'IO et le gradient artériel-alvéolaire ($p < 0,001$, tous paramètres confondus). Des 97 patients traités par INOMax, deux (2 %) ont été retirés de l'étude en raison de leurs taux de méthémoglobine > 4 %. La fréquence et le nombre d'événements indésirables signalés étaient similaires dans les deux groupes de l'étude (consultez la section [8 Effets indésirables](#)).

16. Toxicologie non clinique

Toxicité générale

Le profil d'innocuité préclinique du monoxyde d'azote a été évalué chez des rats dans des études d'inhalation à doses répétées d'une durée allant jusqu'à deux ans. Le [Tableau 10](#) fournit des détails sur la toxicologie des doses répétées.

L'exposition par inhalation a été examinée chez des rats F344 à des doses de 20, 10 ou 5 ppm de NO pendant 20 h/jour pendant une durée allant jusqu'à deux ans. 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, tel que

déterminé au moyen d'observations cliniques et ophtalmoscopiques, d'examen des tissus au moment de l'autopsie, des variations de poids du corps et des organes, d'une pathologie clinique ainsi que l'examen histopathologique des tissus.

D'après une étude chez des chiens, on peut déduire que la concentration létale se trouve autour de 640 ppm de monoxyde d'azote pendant quatre heures, tandis que les expositions à 320 ppm de monoxyde d'azote ne sont pas létales (étude SC940065).

Tableau 10 Toxicologies des doses répétées (à long terme)

| Rapports | Espèce et système de test | Dose/ concentration | Type d'étude et durée | Commentaires |
|---|---------------------------|--|--|---|
| SC940063 Étude de détermination de plages de doses de monoxyde d'azote (NO) administrées par inhalation pendant sept jours 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 du méthème liées à des doses supérieures à 200 ppm. Anoxie histotoxique due à la formation de méthème, aboutissant à une mortalité au-dessus de 200 ppm. |
| RDR-0149 DS Étude de détermination de plages de doses de monoxyde d'azote (NO) administrées par inhalation pendant sept jours chez le rat Rapport supplémentaire | Rats Sprague-Dawley | 0, 200, NO dans l'air, avec 2,2 ppm de NO ₂ dans le groupe de 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 un jour, légère augmentation après sept jours. Résultats cohérents avec une 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 l'air, avec jusqu'à 3,5 ppm de NO ₂ dans le groupe de 250 ppm de NO | Exposition à des inhalations uniquement par voie nasale pendant 6 heures par jour pendant 28 jours, avec des groupes de récupération de 28 jours | Dépassement de dose élevé lié au système d'exposition (32 % aux jours 14 à 15); mortalité à 200 ppm (n = 1) et 250 (n = 17); augmentation du méthème liée à la dose à partir de 160 ppm; taux de méthème cohérents à 7, 14, 21, 28 jours; aucune modification systémique histopathologique ou hématologique |

| Rapports | Espèce et système de test | Dose/ concentration | Type d'étude et durée | Commentaires |
|---|---------------------------|--|---|--|
| RDR-0150-DS Exposition de 28 jours au monoxyde d'azote (NO) par inhalation avec récupération chez le rat. Rapport supplémentaire : | Rats Sprague-Dawley | 0, 200, NO dans l'air, avec un groupe recevant 2,6 ppm de NO ₂ dans 200 ppm de NO | Rapport d'évaluation des voies respiratoires en microscopie électronique d'animaux exposés pendant 28 jours | Légères modifications ultrastructurelles des cellules ciliées respiratoires, alvéolaires de type 2 et des cellules bronchiolaires exocrines compatibles avec une exposition au NO ₂ . |

Génotoxicité

Le monoxyde d'azote a montré une génotoxicité dans certaines souches bactériennes utilisées dans le test de *Salmonella* (test d'Ames), le test sur les lymphomes de souris, le test sur les cellules ovariennes de hamster chinois, l'exposition *in vivo* chez le rat et les lymphocytes humains.

Tableau 11 Études sur la mutagénicité

| Rapports | Catégorie et système de test | Dose/concentration | Type d'étude et durée | Commentaires |
|---|--|--|-------------------------------------|---|
| 1303/001-1052 : Monoxyde d'azote : mutation inverse dans des souches de <i>Salmonella typhimurium</i> nécessitant de l'histidine et dans des souches d' <i>Escherichia coli</i> nécessitant du tryptophane. | In vitro/ <i>Salmonella typhimurium</i> (TA 98, TA 00, TA 1535, TA 1537) et <i>E. coli</i> (WP2plcM 101, WP2uvrApKM101); avec et sans activation S-9 | Jusqu'à 5 000 ppm de NO en débit continu; ~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 <i>Salmonella typhimurium</i> nécessitant de l'histidine. | In vitro / <i>Salmonella typhimurium</i> (TA 100, TA 1535) avec et sans activation S-9 | Jusqu'à 40 ppm de NO ₂ | Mutation inverse dans les bactéries | Mutagène avec et sans activation S-9 de 10 ppm de NO ₂ |

| Rapports | Catégorie et système de test | Dose/concentration | Type d'étude et durée | Commentaires |
|--|---|--|--|---|
| 1303/002-1052 Monoxyde d'azote : mutation au niveau du locus de la thymidine kinase (tk) des cellules L5178Y du lymphome de souris au moyen du test de fluctuation du microtitre. | Culture de cellules mammaliennes <i>in vitro</i> (cellules L5178Y de lymphome de souris) utilisant une exposition à un milieu liquide | Jusqu'à 2 450 ppm de NO dans de l'azote | Mutation du locus de la thymidine kinase des cellules de souris de culture | Mutagène au-delà de 125 ppm |
| 1303/5-1052 Monoxyde d'azote : induction d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamsters chinois (OHC) de culture | Aberration chromosomique <i>in vitro</i> dans les cellules ovariennes de hamsters chinois (OHC) de culture | Système de débit continu (« Flow-Thru ») jusqu'à 1 800 ppm de NO dans de l'azote | Inhibition mitotique et aberration chromosomique | 1 650 ppm de NO ont entraîné une inhibition mitotique de 52 % et une augmentation des dommages structurels aux chromosomes. |
| 1303/4-1052 Monoxyde d'azote : induction d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes de la circulation sanguine périphérique des volontaires humains après exposition <i>in vivo</i> . | Exposition de sujets humains <i>in vivo</i> | 40 ppm de NO dans 30 % O ₂ pendant 2 heures | Analyse de la métaphase | Aucune évidence de dommages chromosomiques |
| Nguyen et al, 1992. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide <i>in vitro</i> . Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:3030-3034. | Lymphoblastes humains TK6 | 0,125, 0,25, 0,375 ml de NO gazeux/ml de milieu de culture pendant 1 h | Mutation des loci HPRT et TK | Effet mutagène positif et cassures d'ADN simple brin |

Cancérogénicité

Tableau 12 Étude de toxicité chronique et de cancérogénicité

| Rapports | Espèce et système de test | Dose/ concentration | Type d'étude et durée | Commentaires |
|--|---------------------------|-------------------------------------|---|-----------------|
| N005243 Étude de toxicité chronique et de cancérogénicité du monoxyde d'azote chez les rats mâles et femelles | Rats F344 | 0, 5, 20 et 20 ppm de NO dans l'air | Expositions par inhalation du corps entier pendant 20 heures par jour pendant une période pouvant atteindre 2 ans | Non cancérogène |

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude n'a été menée chez les animaux ou les humains pour évaluer les effets du monoxyde d'azote sur la fertilité ou le développement du fœtus.

Toxicité juvénile

La toxicité causée par le monoxyde d'azote pour des âges précis n'a pas été déterminée, puisque des études de toxicité chez les jeunes animaux n'ont pas été menées.

Renseignements sur le médicament destinés aux patients

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **INOmax**^{MD}

monoxyde d'azote pour inhalation

Ces renseignements destinés aux patients sont rédigés pour les personnes s'occupant des nouveau-nés qui prendront l'**INOmax**. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces renseignements destinés aux patients sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**INOmax**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert **INOmax** :

INOmax est utilisé pour traiter les nouveau-nés (nés à partir de 34 semaines d'âge gestationnel) souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxique. Il s'agit d'un problème médical grave dans lequel les poumons ne parviennent pas à oxygéner suffisamment le sang. Il peut être causé par d'autres problèmes médicaux, tels que l'hypertension pulmonaire, une obstruction pulmonaire par des matières fécales ou une infection. L'**INOmax** est utilisé en association avec la ventilation artificielle et d'autres traitements pour :

- aider à améliorer la concentration d'oxygène dans le sang; et
- réduire le recours à l'oxygénation extracorporelle par membrane (OECM; une technique permettant d'oxygéner le sang hors du corps à l'aide d'un appareil similaire à une machine cœur-poumon).

Comment fonctionne **INOmax** :

INOmax peut améliorer la circulation sanguine dans les poumons en détendant les parois des vaisseaux sanguins, ce qui permet à ceux-ci de se dilater. Cela pourrait contribuer à augmenter la quantité d'oxygène qui parvient dans le sang de votre nouveau-né.

Les ingrédients dans **INOmax** sont :

Ingrédient médicinal : le monoxyde d'azote.

Ingrédient non médicinal : l'azote

INOmax est disponible sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Gaz pour inhalation : 800 parties par million (ppm) de monoxyde d'azote par cylindre.

Votre nouveau-né ne doit pas prendre **INOmax** si :

- il souffre d'une malformation cardiaque rare ou d'un problème médial qui fait que le sang désoxygéné contourne les poumons et se mélange directement au sang oxygéné.

Pour éviter les effets indésirables et garantir une utilisation appropriée, consultez le professionnel de santé de votre nouveau-né avant de lui administrer INOmax. Mentionnez tout problème de santé dont il pourrait souffrir, notamment si :

- il souffre d'une hernie diaphragmatique congénitale (une malformation congénitale grave dans laquelle le diaphragme ne se forme pas complètement). Cette anomalie crée une ouverture qui permet à des organes, tels que l'estomac, les intestins et le foie, de se déplacer vers la région des poumons. Cela exerce une pression sur les poumons et le cœur, ce qui peut entraîner un retard de développement pulmonaire ainsi que des troubles respiratoires ou cardiaques après la naissance.
- il souffre de troubles cardiaques entraînant une circulation sanguine anormale ou une mauvaise circulation sanguine.
- il souffre d'une maladie veino-occlusive pulmonaire (une forme rare et grave d'hypertension pulmonaire). Ce problème médical est causé par une accumulation de tissu fibreux anormal dans les petits vaisseaux sanguins des poumons.

Autres mises en garde à connaître :

Examens de laboratoire et surveillance : Avant de lui prescrire de l'INOmax, le médecin de votre nouveau-né 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. Avant de lui administrer, le professionnel de la santé pourrait :

- introduire un long tube fin (cathéter) dans la grosse veine de votre nouveau-né qui irrigue les poumons; ou
- réaliser une échocardiographie (un examen par ultrasons).

Ces examens permettront de surveiller la fonction cardiaque, la structure cardiaque et la circulation sanguine de votre nouveau-né.

INOmax sera administré par un professionnel de la santé formé. Pendant le traitement par INOmax, le professionnel de la santé qui s'occupe de votre nouveau-né 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, car cela peut provoquer une inflammation ou des lésions des voies respiratoires.

Compte tenu de l'état de santé de votre nouveau-né et des effets à long terme encore inconnus de l'INOmax, le professionnel de la santé qui s'occupe de votre nouveau-né surveillera également son état de santé après le traitement. Il surveillera notamment :

- l'aggravation de l'état de santé si le traitement par INOmax est interrompu trop rapidement. On sait qu'une hypertension pulmonaire et une hypoxémie peuvent survenir si le traitement par INOmax est interrompu trop brusquement.
- les signes normaux de développement de votre nouveau-né au fur et à mesure de sa croissance, notamment sa croissance, son audition, son développement physique, pulmonaire et cognitif.

Mentionnez au professionnel de la santé qui s'occupe de votre nouveau-né toute la médication qu'il prend, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

La médication suivante peut interagir avec INOmax :

- Les médicaments appelés « donneurs de monoxyde d'azote » (p. ex. nitroprussiate, nitroglycérine, prilocaïne)
- les médicaments qui peuvent eux-mêmes modifier la capacité de transport de l'oxygène par le sang

Comment prendre INOmax :

INOmax est un gaz médical qui est inhalé directement dans les poumons. Il sera administré :

- par un professionnel de la santé formé;
- à l'aide d'un système conçu pour administrer du monoxyde d'azote. Ce système permet d'administrer la quantité adéquate d'INOmax aux poumons de votre nouveau-né en diluant l'INOmax avec un mélange d'oxygène et d'air juste avant l'administration. Ce système est également équipé de dispositifs qui surveillent en permanence les concentrations de monoxyde d'azote, de dioxyde d'azote et d'oxygène acheminées vers les poumons de votre nouveau-né;
- à la dose efficace la plus faible possible de manière à réduire le risque d'effets secondaires.
- dans un établissement disposant de l'équipement nécessaire pour prodiguer des soins intensifs à votre nouveau-né.

INOmax peut être administré en association avec d'autres traitements, tels qu'une machine à respirer (ventilateur).

Il ne faut pas arrêter le traitement par INOmax trop brusquement, car cela pourrait aggraver l'état de santé de votre nouveau-né. Le professionnel de la santé de votre nouveau-né devra réduire progressivement la dose afin d'éviter tout effet secondaire.

Dose habituelle :

Le médecin de votre nouveau-né décidera de la posologie et de la durée du traitement par INOmax. Habituellement, le traitement dure 4 jours ou moins.

Surdose :

Les signes d'une surdose d'INOmax peuvent inclure :

- une peau bleuâtre
- un essoufflement
- un manque d'énergie
- un mal de tête

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez, a pris trop d'INOMax, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669) immédiatement.

Effets indésirables possibles liés à l'utilisation d'INOMax :

Ce ne sont pas là tous les effets indésirables que votre nouveau-né pourrait présenter lors de la prise d'INOMax. Le professionnel de la santé qui s'occupe de votre nouveau-né l'examinera attentivement afin de détecter tout effet indésirable, y compris ceux mentionnés ci-dessous :

- Lorsque le monoxyde d'azote est inhalé, il peut réduire la capacité des globules rouges à transporter l'oxygène. Cela peut également nuire aux poumons de votre bébé (c'est-à-dire provoquer une inflammation ou des lésions des voies respiratoires).
- Chez certains bébés atteints d'insuffisance cardiaque, le monoxyde d'azote inhalé peut entraîner une détérioration de la circulation sanguine au niveau du cœur et des poumons.
- Si le traitement au monoxyde d'azote gazeux est interrompu trop brusquement, cela peut entraîner une aggravation de l'état de santé (à savoir une hypertension pulmonaire et une hypoxémie).
- Parmi les autres effets indésirables du monoxyde d'azote inhalé, on peut citer l'hypotension, la présence de sang dans les urines, l'hyperglycémie, la septicémie, les infections et les infections cutanées.
- Dans certains cas, le monoxyde d'azote peut nuire à la coagulation sanguine et provoquer des saignements au niveau du cerveau ou des poumons.

Si votre nouveau-né présente un symptôme ou un effet indésirable préoccupant qui ne figure pas dans cette liste ou qui s'aggrave au point d'entraver ses activités quotidiennes, même après que votre bébé aura quitté l'hôpital, veuillez en informer le médecin.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (canada.ca/drug-device-reporting) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

INOMax sera conservé à 25 °C par le personnel hospitalier, avec des écarts permis compris entre 15 et 30 °C.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur INOMax :

- Discutez-en avec le médecin de votre nouveau-né.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); le site Web du fabricant <http://www.mallinckrodt.ca/our-products/ino-max>; ou peut être obtenu en appelant le 1 877 KNOW-INO (1 877 566-9466).

Le présent livret a été préparé par INO Therapeutics.

Date de l'autorisation : 2026-04-15

Mallinckrodt, la marque « M », le logo de Mallinckrodt Pharmaceutical et les autres marques sont des marques de commerce de la société Keenova Therapeutics plc. ©2026 Keenova.