

Guide destiné aux médecins.



MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V),
gaz médicinal comprimé

Composition : 800 ppm (V/V) de monoxyde d'azote dans l'azote

Information préliminaire pour les médecins.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avant de prescrire (et/ou d'utiliser) MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé, disponible sur la Base de Données Publique du Médicament :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Objectifs de ce document

Ce Guide est un document établi dans le cadre des Mesures Additionnelles de Réduction du Risque (MARR) auxquelles sont soumis les médicaments à base de monoxyde d'azote parmi lesquels MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé. En rappelant aux équipes médicales et soignantes les éléments essentiels indispensables à une mise en place du traitement et à un suivi d'administration maîtrisés aux patients, il contribue à augmenter la sécurité d'emploi du médicament.

Les points importants à respecter sont les suivants

- Risque d'effet rebond et précautions à prendre lors de l'arrêt du traitement.
- Risque de défaillance du système d'administration entraînant une interruption brutale de l'administration MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé et conduite à tenir dans cette situation.
- Surveillance du taux de méthémoglobine.
- Risque de formation de dioxyde d'azote (NO₂)
- Risque potentiel de saignement et de troubles de l'hémostase.
- Risque potentiel en cas d'association avec d'autres vasodilatateurs qui agissent sur le GMPc ou l'AMPc.

Indications

MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé est indiqué, en association à la ventilation assistée et au traitement conventionnel

dans le traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel ≥ 34 semaines présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire, dans le but d'améliorer l'oxygénation et éviter le recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO);

pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri et postopératoire dans le cadre de la chirurgie cardiaque chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire.

Administration

La prescription de monoxyde d'azote en néonatalogie doit être supervisée par un médecin ayant l'expérience des soins intensifs chez les nouveau-nés ou par un médecin expérimenté en anesthésie-réanimation et soins intensifs dans le domaine de la chirurgie cardio-thoracique.

La prescription sera limitée aux services de néonatalogie et aux services de réanimation et de soins intensifs dans lesquels une formation adaptée à l'utilisation d'un système d'administration de monoxyde d'azote est assurée.

Notification d'effets indésirables

La déclaration des effets indésirables suspectés après commercialisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.socialsante.gouv.fr>.

Pour plus d'information, consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>

Index

Informations sur le dispositif d'administration de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé.....	6
Risques d'effet rebond et précautions à prendre lors de l'arrêt du traitement.....	8
Risques de défaillance du système d'administration entraînant une interruption brutale de l'administration de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé et conduite à tenir dans cette situation.....	10
Surveillance du taux de méthémoglobine.....	11
Surveillance de la formation de NO ₂	13
Risques potentiels de saignements et de troubles de l'hémostase.....	14
Risques potentiels en cas d'utilisation en association avec d'autres vasodilatateurs agissant sur la GMPc ou l'AMPc.....	15

Informations sur le dispositif d'administration de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé

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

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

La concentration de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doit être mesurée **en continu** dans la partie inspiratoire du circuit proche du patient. **La concentration en dioxyde d'azote (NO₂) et la FiO₂ doivent également être mesurées au même site en utilisant un équipement de monitoring étalonné et homologué (marquage CE).**

Liste des contrôles avant mise en service

- Contrôler les étiquettes d'identification du produit et la concentration en NO de la bouteille.
- Raccorder le régulateur de pression/débitmètre et les tuyaux d'alimentation comme décrit dans le manuel d'utilisation du dispositif et effectuer un test de détection des fuites.
- S'assurer que le dispositif est correctement réglé pour la concentration de NO à administrer.
- Contrôler le **réglage des seuils d'alarme** pour MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé (± 2 ppm de la dose prescrite), le NO₂ (1 ppm) et la FiO₂ ($\pm 0,05$)
- S'assurer que la **pression dans la bouteille est suffisante**. Elle doit être affichée afin de prévoir le remplacement rapide d'une bouteille vide sans interruption brutale du traitement. **Des bouteilles de rechange doivent être tenues à disposition à proximité**. Le traitement par MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé doit être disponible pour la ventilation manuelle, par exemple en cas d'aspiration, de transport du patient ou de réanimation.
- Vérifier qu'une alimentation par **batterie de secours** et un système d'administration du monoxyde d'azote de réserve sont disponibles en cas de défaillance du système ou de panne d'alimentation électrique. L'alimentation électrique de l'équipement de monitoring doit être indépendante de celle du dispositif d'administration.
- S'assurer que le **contrôle périodique du système** a été correctement effectué (tests d'alarme et de monitoring, étalonnage des systèmes de monitoring du NO et du NO₂...).

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

Risques d'effet rebond et précautions à prendre lors de l'arrêt du traitement

L'administration de monoxyde d'azote inhalé ne doit pas être interrompue brutalement en raison du risque d'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et/ou de la diminution de l'oxygénation artérielle (PaO₂) par effet rebond. Une détérioration de l'oxygénation et une élévation de la PAP peuvent également survenir chez les nouveau-nés chez qui il n'a pas été observé de réponse à l'administration de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 ppm (V/V) gaz médicinal comprimé. Veuillez respecter les précautions indiquées ci-dessous.

Syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN)

Les tentatives de sevrage du traitement par monoxyde d'azote doivent être effectuées lorsque l'assistance respiratoire est diminuée de façon importante ou après 96 heures de traitement.

Lorsque l'arrêt du traitement est décidé, la dose doit être diminuée de 1 ppm par intervalle de 30 minutes à une heure.

En l'absence de modification de l'oxygénation pendant l'administration de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé à 1 ppm, la FiO₂ doit être augmentée de 10 % et l'administration de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé arrêtée en surveillant étroitement le nouveau-né afin de détecter des signes d'hypoxémie.

Si l'oxygénation diminue de plus de 20 %, le traitement doit être repris à 5 ppm et l'arrêt du traitement ne sera envisagé qu'après 12 à 24 heures.

Si le sevrage n'est pas possible après 4 jours, des investigations approfondies doivent être réalisées pour rechercher d'autres pathologies.

Hypertension artérielle pulmonaire associée à une chirurgie cardiaque

Les tentatives de sevrage doivent débuter dès que l'état hémodynamique est stabilisé, conjointement au sevrage de l'assistance respiratoire et du soutien inotrope.

- Le traitement doit être arrêté par paliers.
- La dose doit être diminuée progressivement jusqu'à 1 ppm pendant 30 minutes en surveillant étroitement la pression systémique et centrale, avant d'arrêter l'administration.
- Le sevrage doit être tenté toutes les 12 heures au moins lorsque le patient est stable avec une dose faible de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé.

Risques de défaillance du système d'administration entraînant une interruption brutale de l'administration de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé et conduite à tenir dans cette situation

L'arrêt brutal du traitement par MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé peut entraîner une augmentation critique de la pression artérielle pulmonaire ce qui entraîne la diminution de l'oxygénation sanguine. Afin d'éviter ce risque, les précautions suivantes doivent être prises :

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

Surveillance du taux de méthémoglobine

Après inhalation, le monoxyde d'azote passe rapidement dans la circulation systémique où il se retrouve principalement sous forme de méthémoglobine et de nitrates. Les nitrates sont principalement éliminés par voie urinaire et la méthémoglobine est réduite par la méthémoglobine réductase (MetHb-réductase). Le taux de méthémoglobine doit donc être surveillé pendant l'administration. Par ailleurs les mesures de sécurité suivantes doivent être prises :

- Le risque de formation de méthémoglobine est augmenté en cas d'administration concomitante de substances méthémoglobinisantes avec le monoxyde d'azote (par exemple nitrites d'alkyle et sulfamides). Les produits connus pour entraîner une augmentation du taux de méthémoglobine doivent donc être utilisés avec précaution pendant le traitement par le monoxyde d'azote inhalé.
- La prilocaïne, qu'elle soit administrée sous forme de préparations orales, parentérales ou topiques, peut provoquer une méthémoglobinémie. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé avec des médicaments contenant de la prilocaïne.

- L'activité de la MetHb réductase est diminuée chez les nouveau-nés et nourrissons par rapport aux adultes. Le taux de méthémoglobine doit être mesuré dans l'heure suivant le début du traitement par MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé en utilisant un analyseur permettant de différencier de façon fiable l'hémoglobine fœtale et la méthémoglobine. Si le taux est supérieur à 2,5 %, la dose de monoxyde d'azote inhalé doit être diminuée et l'administration de médicaments réducteurs telle que le bleu de méthylène peut être envisagée.
- En cas de chirurgie cardiaque chez l'adulte, le taux de méthémoglobine doit être déterminé dans l'heure suivant le début du traitement par MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé. Si la fraction de méthémoglobine augmente à une valeur susceptible de compromettre une oxygénation adéquate, la dose de monoxyde d'azote inhalé doit être diminuée et l'administration de médicaments réducteurs telle que le bleu de méthylène peut être envisagée.
- Bien qu'une augmentation significative de la méthémoglobinémie soit peu fréquente si le taux initial est faible, il est prudent de répéter les dosages de la méthémoglobine tous les uns ou deux jours.

Surveillance de la formation de NO₂

Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène. Le dioxyde d'azote formé ainsi peut provoquer une inflammation et des lésions des voies respiratoires. Par conséquent, les recommandations suivantes doivent être suivies :

- Immédiatement avant le début du traitement de chaque patient, le système doit être purgé de tout résidu de NO₂ en utilisant une procédure adéquate.
- MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé doit être administré à l'aide d'un système n'entraînant pas une formation excessive de NO₂ et permettant de surveiller en continu les taux de NO, de NO₂ et la FiO₂.
- La concentration en NO₂ doit rester aussi faible que possible et toujours inférieure à 0,5 ppm. Si elle est supérieure à 0,5 ppm, le système d'administration doit être vérifié pour détecter un dysfonctionnement, l'analyseur de NO₂ doit être ré-étalonné et la concentration de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé et/ou la FiO₂ doivent être diminuées si possible. En cas de modification inattendue de la concentration de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé, le système d'administration doit être contrôlé pour détecter un dysfonctionnement et l'analyseur doit être ré-étalonné.

Risques potentiels de saignements et de troubles de l'hémostase

Les études chez des modèles animaux ont montré que le monoxyde d'azote peut interférer sur l'hémostase en entraînant une augmentation du temps de saignement :

- Il est recommandé de surveiller régulièrement l'hémostase et le temps de saignement en cas d'administration de monoxyde d'azote inhalé pendant plus de 24 heures chez les patients présentant des anomalies plaquettaires fonctionnelles ou quantitatives, un taux faible de facteurs de coagulation ou recevant un traitement anticoagulant.

Risques potentiels en cas d'utilisation en association avec d'autres vasodilatateurs agissant sur la GMPc ou l'AMPc

L'utilisation de MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé en association avec d'autres vasodilatateurs agissant sur les systèmes GMPc et AMPc n'a pas été étudiée de façon approfondie. Les données disponibles semblent indiquer des effets additifs sur la circulation centrale, la pression artérielle pulmonaire et la fonction ventriculaire droite.

- La prudence est recommandée en cas d'association du monoxyde d'azote inhalé avec d'autres vasodilatateurs agissant sur les systèmes GMPc et AMPc. Les médicaments contenant ces inhibiteurs sont par exemple sildénafil, vardénafil, tadalafil...
- Si cette association est inévitable, les paramètres cardiaques du patient doivent être surveillés avec une prudence particulière.

Afin de garantir un usage approprié et sûr du MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé, il est indispensable de tenir compte de ce document d'information, du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) disponible sur le site de la base de données publique des médicaments (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ainsi que de l'instruction d'utilisation du système de distribution du monoxyde d'azote.

Pour toute question, nous restons à votre disposition :

MESSER FRANCE S.A.S.

Tour HYFIVE

1 avenue du Général DE GAULLE

CS 30422

92074 PARIS LA DÉFENSE CEDEX

Déclaration des effets indésirables, des erreurs médicamenteuses :

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, ou tout risque d'erreur, auprès de votre centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.