

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr BLES®

surfactant d'extrait lipidique bovin

27 mg de phospholipides/mL Suspension pour d'instillation intratrachéale

Norme pharmaceutique : Reconnue

Code ATC R07AA02 : Surfactant pulmonaire, phospholipides naturels

BLES Biochemicals Inc.
60 Pacific Court, Unité 8
London, Ontario, Canada N5V 3K4
www.blesbiochem.com

Date d'approbation initiale :
4 février 2002

Date de révision :
29 septembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 241957

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Mises en garde et précautions, respiratoire (8) SEPT. 2021

Posologie et administration, Considérations posologiques (4.1), Administration (4.3) SEPT. 2021

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Administration	6
4.4 Reconstitution	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 DESCRIPTION	9
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
8.1 Populations particulières.....	10
8.1.1 Femmes enceintes	10
8.1.2 Allaitement	11
8.1.3 Enfants (âge néonatal > 5 jours)	11
8.1.4 Personnes âgées	11
9 EFFETS INDÉSIRABLES	11
9.1 Aperçu des effets indésirables	11
9.2 Effets indésirables des essais cliniques	11
9.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques.....	14
9.4 Résultats de laboratoire anormales: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	14
9.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)	14
9.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	15
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
10.1 Aperçu.....	15
10.2 Interactions médicament-médicaments	15
10.3 Interactions médicament-aliment.....	15
10.4 Interactions médicament-plantes médicinales	15

10.5	Interactions médicament-tests de laboratoire	15
11	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
11.1	Mode d'action.....	15
11.2	Pharmacodynamie	16
11.3	Pharmacocinétique.....	16
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	16
13	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		17
14	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	17
15	ESSAIS CLINIQUES.....	17
15.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	17
15.2	Résultats de l'étude.....	18
16	MICROBIOLOGIE.....	20
17	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	20
17.1	Toxicologie générale	20
17.2	Carcinogénicité	21
17.3	Génotoxicité	21
17.4	Toxicologie pour la reproduction et le développement.....	21
17.5	Études de toxicologie particulière	21
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BLES[®] (suspension de surfactant d'extrait lipidique bovin) est indiquée pour :

- le traitement de secours du syndrome de détresse respiratoire néonatale (SDRN/Maladie des membranes hyalines).

Pour les nourrissons atteints du SDRN confirmé par radiographie, avec un rapport d'oxygène artériel et d'oxygène alvéolaire ($P_{aO_2}/P_{A_{O_2}}$) $<0,22$, BLES[®] doit être administrée dès que possible une fois les critères d'oxygénation remplis.

L'utilisation de BLES[®] chez les nourrissons, pesant moins de 380 g ou plus de 4460 g à la naissance, n'a pas été évaluée dans des essais contrôlés.

1.1 Enfants

Enfants (âge néonatal \leq 5 jours) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de BLES[®] chez les patients pédiatriques ont été établies; par conséquent, l'indication chez ces patients est autorisée par Santé Canada (voir [15 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Enfants (âge néonatal $>$ 5 jours) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication en vue d'une utilisation chez les nourrissons de $>$ 5 jours.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées ($>$ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

La suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient contenu dans la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour une liste complète de ces ingrédients, voir les sections [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

- L'utilisation de BLES[®] (suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin) est contre-indiquée chez les nourrissons atteints d'hémorragie pulmonaire active.

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Administrer dans un environnement clinique hautement supervisé (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Généralités](#)).
- BLES[®] peut rapidement affecter l'oxygénation et la compliance pulmonaire. Chez certains nourrissons, une hyperoxie peut survenir dans les minutes qui suivent l'administration (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Ophtalmologie](#)).
- Des épisodes transitoires de bradycardie et une diminution de la saturation en oxygène peuvent survenir pendant l'administration (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Respiratoire](#)).
- L'administration de BLES[®] en petites aliquotes ou en utilisant une méthode de perfusion lente n'est pas recommandée, car cela peut entraîner une mauvaise distribution des surfactants et une compliance pulmonaire inégale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Respiratoire](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- BLES[®] (suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin) est destinée à l'instillation **intratrachéale** uniquement.
- BLES[®] ne nécessite pas de reconstitution ou de filtrage avant son utilisation. Afin de garantir la stérilité, les flacons ne sont destinés qu'à un usage unique. Une fois à température ambiante, retourner doucement le flacon pour suspendre le lipide et disperser tous les agglomérats.
- Vérifier l'homogénéité du flacon. Il est normal que les flacons chauffés aient une dispersion uniforme de mouchetures fines, mais visibles de lipides. Le contenu doit avoir l'apparence d'une suspension allant du blanc cassé au jaune pâle. Si le contenu est de couleur plus foncée ou qu'il ne se disperse pas uniformément, jetez le flacon. Signaler cela ainsi que le numéro de lot au fabricant.
- Avant d'être administrée, BLES[®] doit être réchauffée au moins à la température ambiante, mais pas au-dessus de la température corporelle. Le réchauffement peut être réalisé des manières suivantes (les temps sont approximatifs) :

<u>Méthode de réchauffement</u>	<u>Flacons réfrigérés</u>	<u>Flacons congelés</u>
Dans la main	5 min.	10 à 15 min.
Sur le comptoir	20 min.	60 min.
Dans un bain-marie à 37°C	2 min.	5 min.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de BLES[®] est de 5 ml/kg à 27 mg de phospholipides/ml, ce qui équivaut à 135 mg de phospholipide/kg. Jusqu'à 3 doses subséquentes de BLES[®] peuvent être administrées au cours des 5 premiers jours de vie. Voir [Répéter les doses](#) pour plus de détails. Le [Tableau 1](#) suggère la dose totale pour une gamme de poids à la naissance.

Tableau 1 Schéma posologique BLES®			
Poids (grammes)	Dose totale (ml)	Poids (grammes)	Dose totale (ml)
600-650	3,2	1301-1350	6,8
651-700	3,5	1351-1400	7,0
701-750	3,8	1401-1450	7,2
751-800	4,0	1451-1500	7,5
801-850	4,2	1501-1550	7,8
851-900	4,5	1551-1600	8,0
901-950	4,8	1601-1650	8,2
951-1000	5,0	1651-1700	8,5
1001-1050	5,2	1701-1750	8,8
1051-1100	5,5	1751-1800	9,0
1101-1150	5,8	1801-1850	9,2
1151-1200	6,0	1851-1900	9,5
1201-1250	6,2	1901-1950	9,8
1251-1300	6,5	1951-2000	10,0

4.3 Administration

Procédures posologiques

Le nourrisson doit subir une séance d'aspiration et être autorisé à récupérer avant de commencer la procédure.

Procédure INSURE (INTubate-SURfactant-Extubation) :

Veiller à la bonne mise en place du tube endotrachéal (TET) par auscultation thoracique et radiographie, si disponible (1 à 2 cm sous les cordes vocales, 1 à 2 cm au-dessus de la carène). **Ne pas instiller BLES® dans la bronche souche principale droite.**

Prélever une dose complète dans une seringue à large jauge biseautée (p. ex. au moins 20 G) et relier la seringue à un cathéter de calibre 5 F coupé à la longueur appropriée pour atteindre l'extrémité distale du TET. Si le produit n'est pas administré immédiatement, retourner la seringue préparée avant l'instillation afin de remettre en suspension tout agglomérat lipidique. Déconnecter brièvement le nourrisson du respirateur artificiel afin que le tube d'alimentation puisse être enfilé dans le TET. Alternativement, pour permettre une ventilation mécanique simultanée ou un ensachage manuel, passez le tube d'alimentation à travers la vanne d'aspiration d'un adaptateur d'aspiration fermé fixé au TET.

Instiller une seule dose bolus ou jusqu'à trois aliquotes, selon la tolérance du nourrisson, qui doit être étendu sur le dos pour chaque aliquote. Instiller chaque aliquote ou dose pendant **une durée de 2 à 3 secondes**. Une fois chaque aliquote instillée, le nourrisson doit être ventilé manuellement pendant 30 secondes, en employant des pressions suffisantes en vue d'obtenir une bonne expansion thoracique avant de reconnecter le nourrisson au respirateur artificiel. Si l'enfant reste sous ventilation mécanique pendant l'administration, faire passer la pression de 1 à 2 cm H₂O, si nécessaire, pour aider à vider le TET. Accorder environ 1 à 2 minutes de récupération après chaque aliquote. S'assurer que les lectures de saturation en oxygène sont d'environ 95% avant de commencer la prochaine aliquote.

Pendant l'administration, le volume de surfactant augmentera dans le TET. Si le surfactant disparaît lentement, interrompre l'administration et ventiler à la main jusqu'à ce que le TET soit clair avant de continuer. Si le surfactant ne disparaît pas, étudier la possibilité d'un bouchon muqueux. De petites aliquotes ou une perfusion lente ne sont pas recommandées, car cela peut entraîner une mauvaise distribution des surfactants et une compliance pulmonaire inégale.

Procédure MIST (Minimally Invasive Surfactant Therapy/Traitement par Surfactant à Effraction Minimale) :

Remarque : des variantes de la procédure MIST présentée ci-dessous ont été décrites dans la littérature. Une variante courante est la procédure LISA (administration moins invasive de surfactant) qui utilise des pinces de Magill pour la mise en place. La mise en place du cathéter mince doit être effectuée conformément aux protocoles établis par le centre de soins.

BLES[®] peut également être administrée selon les techniques MIST. On recommande la technique MIST pour les nouveau-nés de ≥ 28 semaines ou pesant ≥ 1000 grammes qui n'ont pas besoin de ventilation mécanique/par intubation et qui satisfont aux critères d'administration du surfactant (dont les besoins en oxygènes sont comblés). Les nouveau-nés doivent être assistés pendant toute la durée de la procédure par pression positive continue nasale (PPCN) ou par ventilation à pression positive non effractive (VPPNE) en utilisant des pinces nasales ou un masque.

Pour administrer la dose en utilisant la technique MIST, guider un cathéter mince (p. ex. un cathéter multi-accès de calibre 5 F) entre les cordes vocales. Déterminer la longueur du TET des lèvres du nouveau-né à l'extrémité du TET en additionnant le poids à la naissance en kilogrammes + 6 cm. Cela devrait assurer une mise en place appropriée de la pointe du cathéter à mi-chemin entre les cordes vocales et la carène. Après la mise en place du cathéter, garder la bouche du nouveau-né fermée pour administrer la PPCN /VPPNE. Synchroniser l'instillation du surfactant avec l'inspiration du nouveau-né à l'aide de micro-bolus pendant **une durée de 1 à 3 minutes**. S'il est impossible d'administrer la dose à l'aide de cette technique en trois tentatives au maximum, administrer la dose à l'aide de la méthode INSURE décrite ci-dessus.

Suivi du patient après l'administration

Une fois l'instillation terminée, de nouveaux paramètres de ventilation mécanique doivent être établis en fonction des lectures de TcP_{O_2}/TcP_{CO_2} , de l'appareil de contrôle de la saturation en oxygène et de l'expansion thoracique. Les lectures de TcP_{O_2}/TcP_{CO_2} sont préférables chez les nourrissons présentant une faible gestation (moins de 32 semaines), et les lectures de saturation en oxygène sont préférables avec les nourrissons plus âgés. Surveiller de près le volume courant, car une compliance pulmonaire soudaine peut se produire sans mouvement thoracique important. Commencer par les paramètres de pré-instillation et sevrer les pressions (PPI/PEP), Fi_{O_2} et le débit du respirateur artificiel, comme indiqué par l'état du nourrisson. Le suivi des gaz sanguins une heure après l'administration est une procédure standard pour tout nourrisson qui a reçu BLES[®] (la Pa_{O_2} doit être comprise entre 60 et 70 Torr, la Pa_{CO_2} doit être maintenue entre 35 et 45 Torr et le pH entre 7,35 et 7,45). Éviter d'aspirer pendant 2 heures après l'administration de BLES[®], sauf si absolument nécessaire. En raison de l'effet immédiat de BLES[®] sur la compliance pulmonaire et l'oxygénation (généralement dans les 5 à 30 minutes), la Fi_{O_2} doit être réduite en conséquence, pour prévenir l'hyperoxie. L'expansion thoracique doit être observée de près et les pressions ventilatoires (PPI/PEP) doivent être réduites en conséquence. Des niveaux élevés de saturation en oxygène ($> 95\%$) ou des lectures de TcP_{O_2}/TcP_{CO_2} élevées (comme confirmé par comparaison avec les mesures des gaz sanguins) indiquent que le nourrisson doit être sevré de Fi_{O_2} , des débits et des pressions du

respirateur artificiel. Les lectures de gaz sanguins doivent être de 60 à 70 Torr pour la Pa_{O2} et de 35 à 45 Torr pour la Pa_{CO2}. Un sevrage mal effectué peut entraîner un pneumothorax.

Les nourrissons, dont la ventilation devient nettement altérée pendant ou peu après l'administration, peuvent avoir un colmatage muqueux du TET, en particulier si les sécrétions pulmonaires étaient importantes avant l'administration du médicament. De plus, le surfactant peut favoriser le mouvement du mucus résident. Si l'aspiration ne parvient pas à éliminer l'obstruction, le TET bloqué doit être immédiatement remplacé.

Doses répétées

Les nouveau-nés peuvent recevoir jusqu'à 3 doses supplémentaires de BLES[®] au cours de leurs 5 premiers jours de vie. Une réponse positive à la dose précédente et une augmentation de l'assistance respiratoire constituent les critères pour une dose supplémentaire, comme en témoigne une augmentation progressive de la Fi_{O2}. Cette augmentation doit être d'au moins 10% supérieure à la Fi_{O2} requise après la réponse initiale à la dose précédente de BLES[®]. Tous les nourrissons présentant une détérioration respiratoire doivent être évalués pour détecter une persistance du canal artériel (PCA), un pneumothorax et une hémorragie pulmonaire avant un nouveau traitement avec BLES[®]. Le régime pour les doses répétées est le même que pour la dose initiale. Voir [Procédures de posologie](#) pour plus de détails.

4.4 Reconstitution

BLES[®] ne nécessite pas de reconstitution.

4.5 Dose oubliée

Les doses oubliées ne s'appliquent pas à l'utilisation de BLES[®].

5 SURDOSAGE

Aucune preuve de surdosage humain n'a été documentée avec BLES[®] (suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin). D'après les données animales, un surdosage peut entraîner une obstruction aiguë des voies respiratoires.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour aider à assurer la traçabilité de ce produit, les professionnels de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer à la fois le nom de marque et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identifiants spécifiques des produits, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot/date d'expiration du produit fourni.

Tableau 2 Formes Posologiques, Concentration, Composition et Conditionnement		
Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non-médicinaux
Instillation intratrachéale	Suspension / 27 mg par ml	Chlorure de calcium Chlorure de sodium Eau pour l'irrigation

BLES[®] (suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin) est une suspension destinée à l'instillation intratrachéale.

Chaque ml de BLES[®] contient 27 mg de phospholipides et 176 à 500 µg de protéines SP-B et SP-C associées au surfactant, avec 0,10 M de chlorure de sodium et 0,0015 M de chlorure de calcium. BLES[®] ne contient aucun conservateur.

BLES[®] est disponible en flacons en verre transparent stériles à usage unique de 3 ml, 4 ml et 5 ml, emballés individuellement ou en cartons de 10 flacons.

7 DESCRIPTION

BLES[®] (suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin) est extraite du surfactant de poumons bovins. Le processus de fabrication élimine les protéines hydrophiles, dont la majorité serait la protéine SP-A associée au surfactant, et sélectionne les phospholipides hydrophobes et les protéines SP-B et SP-C associées au surfactant.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) au début de la partie I : renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

BLES[®] (suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin) est destinée à un usage intratrachéal uniquement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'utilisation de BLES[®] doit être limitée à un environnement clinique hautement supervisé avec la disponibilité immédiate de néonatalogistes expérimentés, ainsi que d'autres cliniciens expérimentés en intubation, en gestion des respirateurs artificiels et en soins généraux des prématurés.

Un taux plus élevé de septicémie a été décrit chez les nourrissons traités avec BLES[®] par rapport au groupe témoin. Les professionnels de la santé qui s'occupent de ces nourrissons doivent être conscients de ce risque accru, prendre les mesures de précaution appropriées et être vigilants quant à tout signe et symptôme de septicémie.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été réalisée pour enquêter sur la cancérogenèse / la mutagenèse de BLES[®].

Immunitaire

Des études à long terme comparant BLES[®] à un traitement placebo (air factice) n'ont révélé aucune différence significative dans le développement des allergies.

Surveillance et tests de laboratoire

La correction de l'acidose, de l'hypotension, de l'hypoglycémie et de l'hypothermie est recommandée avant l'administration.

Ophtalmologie

L'hyperoxie peut survenir quelques minutes après l'administration de BLES[®]. Si l'hyperoxie se développe et que la saturation en oxygène dépasse 95%, la FiO₂ doit être réduite jusqu'à ce que la saturation varie entre 90 et 95%, afin de réduire le risque de rétinopathie des prématurés.

Respiratoire

Une surveillance clinique vigilante doit être accordée à tous les nourrissons avant, pendant et après l'administration de BLES®. Les nourrissons recevant BLES® doivent être surveillés pour l'oxygénation avec une sonde d'oxygène transcutanée ou un appareil de contrôle de la saturation en oxygène, ainsi que des mesures occasionnelles des gaz sanguins. En outre, les niveaux de dioxyde de carbone (CO₂) doivent être surveillés avec une sonde de CO₂ transcutanée correspondant aux lectures de gaz sanguins.

BLES® peut rapidement affecter l'oxygénation et la compliance pulmonaire. Si l'amélioration de l'expansion thoracique semble excessive, les pressions inspiratoires maximales du respirateur artificiel doivent être immédiatement réduites, afin d'éviter une distension excessive et des fuites d'air pulmonaire. Suivre de près le volume courant après l'administration, car une compliance pulmonaire soudaine peut se produire sans mouvement thoracique important.

Au cours de la procédure d'administration, des épisodes transitoires de bradycardie et une diminution de la saturation en oxygène ont été signalés (voir [9 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si de tels effets se produisent, la procédure d'administration doit être arrêtée et des mesures appropriées doivent être initiées pour soulager la condition. Après stabilisation, la procédure d'administration peut être reprise.

Les techniques d'administration utilisées avec d'autres produits à base de surfactants, telles qu'une administration lente ou l'utilisation de petites aliquotes de test, ne sont pas recommandées avec BLES®. Contrairement à d'autres produits qui nécessitent une perfusion lente pour éviter le reflux, BLES® a une viscosité beaucoup plus faible et une teneur en protéines plus élevée qui favorisent une distribution plus rapide. Une administration lente peut entraîner une distribution inégale, entraînant une compliance pulmonaire inégale. Si la dose ne disparaît pas dans le TET avec des pressions supplémentaires recommandées dans la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), envisager la possibilité d'un bouchon muqueux.

Bouchons muqueux: Les nourrissons, dont la ventilation devient nettement altérée pendant ou peu après l'administration, peuvent avoir un colmatage muqueux du tube endotrachéal, en particulier si les sécrétions pulmonaires étaient importantes avant l'administration du médicament. L'aspiration des voies respiratoires de tous les nourrissons avant l'administration peut réduire le risque de bouchons muqueux obstruant le tube endotrachéal. Après l'administration, un surfactant exogène peut favoriser le transport de mucus résiduel. Si une obstruction du tube endotrachéal par de tels bouchons est suspectée et que l'aspiration ne réussit pas à éliminer l'obstruction, le tube endotrachéal bloqué doit être immédiatement remplacé.

En 2018, deux études internationales ont fait état d'un nombre de cas d'hémorragie pulmonaire, y compris des décès; néanmoins, l'incidence demeure inférieure à celle observée dans l'essai clinique pour les patients traités avec BLES® (8%) (voir [9.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché](#)).

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

BLES® est déconseillée chez les femmes enceintes.

8.1.2 Allaitement

BLES[®] est déconseillée chez femmes qui allaitent.

8.1.3 Enfants (âge néonatal > 5 jours)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication dans la population pédiatrique de > 5 jours n'est pas autorisée par Santé Canada.

8.1.4 Personnes âgées

BLES[®] est déconseillée chez la population âgée.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Dans un essai clinique multicentrique, comparatif et à double insu comparant l'innocuité et l'efficacité de BLES[®] et d'Exosurf[®] Neonatal (palmitate de colfoscériel; Glaxo Wellcome), 568 nourrissons ont reçu BLES[®] et 565 ont reçu Exosurf[®] pour le traitement de secours du SDRN. Les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes de traitement étaient une persistance du canal artériel et une réduction de la fonction pulmonaire (voir le [Tableau 3](#)). Il y a eu plus de cas d'acidose respiratoire, de septicémie et de pneumonie dans le groupe BLES[®], discutés dans la section [9.2 Effets indésirables des essais cliniques](#) ci-dessous. Des décès sont survenus chez 1,06 % des patients du groupe BLES[®] et 1,06 % des patients du groupe Exosurf[®]; voir [15 ESSAIS CLINIQUES](#) pour une discussion sur la survie à 36 semaines.

Les effets indésirables couramment observés associés à l'administration de surfactant comprennent la bradycardie, la désaturation lors de l'administration, les complications liées au tube endotrachéal, l'apnée et l'hypotension. Ceux-ci peuvent survenir lors de la manipulation de prématurés et de l'administration de surfactant par voie intratrachéale. De nombreux autres effets indésirables courants, tels que le canal artériel persistant, l'hémorragie intraventriculaire, l'hémorragie pulmonaire, la rétinopathie des prématurés, l'emphysème pulmonaire interstitiel et la leucomalacie périventriculaire sont également des complications graves de la prématurité.

En raison de l'effet rapide du BLES[®] sur la compliance pulmonaire et l'oxygénation, les nourrissons doivent être surveillés pour ce qui est des paramètres respiratoires et de tout effet indésirable courant.

9.2 Effets indésirables des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés durant ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ils ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables qui sont tirées d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables survenus chez $\geq 1\%$ des nourrissons traités avec BLES[®] sont résumés par système organique et par ordre décroissant de fréquence dans le [Tableau 3](#) ci-dessous.

L'incidence de ces effets chez les nourrissons traités avec Exosurf® est fournie à titre de comparaison.

Tableau 3		
Effets indésirables chez ≥ 1% des nourrissons traités avec BLES® par rapport aux nourrissons traités avec Exosurf®		
Systeme organique / Effet	BLES® N = 568 (%)	Exosurf® N = 565 (%)
Troubles cardiaques		
Persistance du canal artériel	44%	44%
Bradycardie	13%	15%
Troubles oculaires		
Rétinopathie des prématurés	19%	20%
Troubles gastro-intestinaux		
Entérocolite nécrosante	6%	7%
Infections		
Septicémie	28%	23%
Enquêtes		
Réduction de la fonction pulmonaire *	39%	41%
Troubles du système nerveux		
Hémorragie intraventriculaire totale	29%	29%
Hémorragie intraventriculaire, Niveaux III et IV	12%	11%
Leucomalacie périventriculaire	8%	7%
Convulsion	2%	1%
Hydrocéphalie	1%	< 1%
Troubles respiratoires		
Emphysème interstitiel pulmonaire	9%	17%
Pneumothorax	8%	12%
Hémorragie pulmonaire	8%	7%
Complication du tube endotrachéal	6%	6%
Acidose respiratoire **	4%	2%
Apnée	2%	4%
Pneumonie	1%	< 1%
Troubles vasculaires		
Hypotension	2%	2%

* L'expression « Réduction de la fonction pulmonaire » a couvert les incidences d'une baisse de la saturation ou de l'oxygénation, ou d'une augmentation des valeurs de CO₂ après l'administration.

** Presque toutes les incidences d'acidose respiratoire se sont produites sur un site d'étude.

Les effets les plus fréquents signalés dans l'un ou l'autre des groupes de traitement étaient une persistance du canal artériel et une réduction de la fonction pulmonaire (définie comme les incidences d'une baisse de la saturation ou de l'oxygénation, ou d'une augmentation des valeurs de CO₂ après l'administration). Ces effets se sont produits avec une fréquence similaire dans l'un ou l'autre des groupes de traitement et constituent des complications anticipées lorsque des nourrissons en détresse sont traités.

La septicémie et la pneumonie sont survenues plus fréquemment chez les nourrissons traités avec BLES® que chez ceux qui ont reçu Exosurf®. Malgré cette incidence plus élevée de

septicémie, les décès dus à des infections étaient comparables dans les deux composants de l'étude.

Bien que l'incidence des hémorragies pulmonaires fût faible (<1%) dans les deux premières heures après l'administration, on a observé qu'elle a augmenté jusqu'à 8% avant de quitter les soins intensifs. Pour le groupe avec un poids à la naissance de 750 à 1250 grammes recevant BLES[®], 7 des 32 décès (22%) ont été attribués à une hémorragie pulmonaire.

Il y avait une incidence plus élevée d'acidose respiratoire après un traitement avec BLES[®]. Toutes les incidences d'acidose respiratoire sont survenues dans les deux heures suivant l'administration, et presque toutes les incidences consécutives à l'un ou l'autre des surfactants se sont produites dans un centre d'étude, peut-être en raison d'un sevrage trop rapide de la pression et du taux ventilatoires avec une diminution de la ventilation-minute.

Moins de nourrissons qui ont reçu BLES[®] ont développé un emphysème interstitiel pulmonaire ou un pneumothorax en comparaison avec ceux qui ont été traités avec Exosurf[®]. Cela peut refléter les besoins ventilatoires accrus des nourrissons qui ont reçu Exosurf[®]. Ainsi, une réduction de la pression ventilatoire après un traitement avec BLES[®] peut protéger les nourrissons contre les fuites d'air pulmonaire.

Le Tableau 4 ci-dessous résume les effets indésirables qui se sont produits dans les deux heures suivant l'administration, chez ≥ 1% des nourrissons traités avec BLES[®]. L'incidence de ces effets chez les nourrissons traités avec Exosurf[®] est fournie à titre de comparaison.

Système organique / Effet	BLES[®] N = 568 (%)	Exosurf[®] N = 565 (%)
Troubles cardiaques		
Bradycardie	11%	14%
Enquêtes		
Réduction de la fonction pulmonaire*	39%	41%
Troubles du système respiratoire		
Complications du tube endotrachéal	6%	6%
Acidose respiratoire**	4%	2%
Hémorragie pulmonaire	< 1%	1%

* L'expression « Réduction de la fonction pulmonaire » a couvert les incidences d'une baisse de la saturation ou de l'oxygénation, ou d'une augmentation des valeurs de CO₂.

** Presque toutes les incidences d'acidose respiratoire se sont produites sur un site d'étude.

La réduction de la fonction pulmonaire (incidences signalées d'une baisse de la saturation ou de l'oxygénation, ou d'une augmentation des valeurs de CO₂), la bradycardie et les complications du tube endotrachéal sont survenues à la même fréquence dans chaque groupe de traitement et sont généralement associées à la prise en charge et au traitement des prématurés. Comme discuté ci-dessus, une acidose respiratoire s'est produite, pour la plupart, à un site et peut être due à une surveillance inadéquate de la compliance pulmonaire à ce site.

Les autres effets indésirables signalés dans les deux heures suivant l'administration de BLES[®], mais à une fréquence < 1%, étaient les suivants : acidose; hypertension; hypotension; hypoxie; persistance du canal artériel ; pneumonie; pneumothorax; et hémorragies pulmonaires.

9.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques

Les effets indésirables peu fréquents signalés chez < 1% des nourrissons traités avec BLES[®] étaient les suivants :

Système sanguin et lymphatique : trouble de coagulation néonatale, ictère néonatal; thrombocytopénie.

Troubles cardiaques : arrêt cardiaque; cardiomégalie; cœur pulmonaire; cardiomyopathie hypertrophique; pneumopéricarde; œdème pulmonaire; sténose valvulaire pulmonaire; tachycardie supraventriculaire.

Troubles endocriniens : hypercalcémie; hypoglycémie.

Troubles gastro-intestinaux : entérite; hémorragie gastro-intestinale; reflux gastro-intestinal; iléus; perforation intestinale; pneumopéritoine.

Troubles généraux : retard de croissance; hypothermie néonatale.

Troubles hépato-biliaires : hépatomégalie.

Infections et infestations : diverses infections autres que la pneumonie.

Métabolisme et nutrition : acidose; hyperkaliémie.

Troubles du système nerveux : électroencéphalogramme anormal; infarctus cérébral; encéphalopathie; épendymite; méningite.

Troubles rénaux et urinaires : anurie; hydronéphrose; urétérohydrose; néphrocalcinose.

Troubles respiratoires : asphyxie; dysplasie bronchopulmonaire; hypoxie; hypertension pulmonaire.

Troubles cutanés : cellulite.

Troubles vasculaires : hémorragie; hypertension.

9.4 Résultats de laboratoire anormales: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Aucune valeur de laboratoire n'a été collectée lors des essais cliniques. Cependant, l'acidose respiratoire a été signalée comme effet indésirable chez 4% des nourrissons recevant BLES[®] et chez 2% de ceux recevant Exosurf[®] ($p < 0,05$). L'acidose respiratoire s'est principalement produite dans un centre d'étude. La compliance pulmonaire et l'oxygénation doivent être surveillées de près, car les paramètres de ventilation peuvent changer rapidement après l'administration (voir [8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

Les effets indésirables associés à l'utilisation de BLES[®] dans la population pédiatrique indiquée sont décrits ci-dessus (voir [9.2 Effets indésirables des essais cliniques](#)). Les données sur les effets indésirables ne sont pas disponibles pour la population pédiatrique > 5 jours d'âge postnatal.

9.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

En 2018, deux études internationales ont rapporté un nombre inhabituel de cas signalés d'hémorragie pulmonaire, notamment le décès; néanmoins, l'incidence demeure inférieure à celle observée dans l'essai clinique pour les patients traités avec BLES® (8 %).

Trois nourrissons sur un site, à qui on a administré de très petites aliquotes de 1 ml à la fois, ont développé une hémorragie pulmonaire, une hémorragie intraventriculaire et/ou une eucomalacie périventriculaire, et sont décédés. Il est possible que les très petites doses aient entraîné une répartition inégale du surfactant dans les poumons, et par le fait même, une compliance pulmonaire inégale. Comme indiqué dans [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), l'administration de BLES en petites aliquotes ou par méthode de perfusion lente n'est pas appropriée.

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

Il n'y a aucune interaction médicamenteuse connue entre BLES® et d'autres substances, notamment l'alcool. BLES® n'est pas connue pour fausser les résultats de laboratoire.

L'expérience clinique avec BLES® a montré qu'elle est sans danger et efficace lorsqu'elle est utilisée avec un traitement à l'oxyde nitrique, une oscillation à haute fréquence et une oxygénation membranaire extracorporelle.

10.2 Interactions médicament-médicaments

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

10.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

10.4 Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

10.5 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

La suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin rétablit l'activité des surfactants chez les nouveau-nés atteints du syndrome de détresse respiratoire (SDRN), améliorant ainsi les échanges gazeux en diminuant la tension superficielle alvéolaire et en favorisant la compliance pulmonaire chez le nourrisson atteint du SDRN.

La suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin est un extrait de surfactants bovins naturels qui contient de nombreux phospholipides, la dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) étant le phospholipide le plus abondant. Il comprend également les protéines hydrophobes SP-B et SP-C associées au surfactant, qui facilitent leur dispersion. Lorsqu'elle est administrée par voie intratrachéale, BLES® est rapidement adsorbée, formant une monocouche de phospholipides actifs au niveau de l'interface air-fluide.

11.2 Pharmacodynamie

La suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin peut avoir un effet immédiat sur la compliance pulmonaire, généralement dans les 5 à 30 minutes après le traitement avec une dose unique. L'expérience clinique avec BLES® a montré que BLES® améliorait considérablement l'échange gazeux et la compliance pulmonaire dans les 4 heures. La fraction d'oxygène inspiré (F_{iO_2}) et les besoins ventilatoires ont été considérablement réduits, et il y a eu une réduction de la gravité du SDRN et de ses complications associées.

11.3 Pharmacocinétique

Le devenir métabolique de La suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin n'a pas été étudié.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

BLES® (suspension de surfactants d'extrait lipidique bovin) a une durée de conservation de 36 mois lorsqu'elle est conservée congelée en dessous de -10°C . Ne pas utiliser de date d'expiration dépassée sur l'étiquette. Conserver les flacons dans des cartons jusqu'à ce qu'ils soient prêts à l'emploi. Le produit congelé peut avoir deux excursions entre 2° et 8°C pendant un maximum combiné de deux semaines.

Alternativement, BLES® peut être conservée au réfrigérateur (entre 2° et 8°C) dès réception, pendant 10 mois maximum. Dans l'espace prévu sur l'étiquetage du flacon, noter la nouvelle date d'expiration allant jusqu'à 10 mois à partir du jour de sa réception. Les flacons réfrigérés ne doivent pas être remis au congélateur.

Un flacon non ouvert, réchauffé à température ambiante pendant moins de 6 heures, peut être ramené à son état de stockage précédent 2 fois au maximum. Dans l'espace prévu sur l'étiquette du flacon, noter le nombre de fois que le flacon a été réchauffé et remis dans le lieu d'entreposage.

Il n'y a pas de considérations d'élimination particulières pour BLES®.

13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

14 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Surfactant d'extrait lipidique bovin

Un surfactant d'extrait lipidique bovin est un extrait d'un surfactant pulmonaire bovin qui contient de nombreux phospholipides et les protéines hydrophobes SP-B et SP-C associées au surfactant.

Les phospholipides sont présents dans le produit pharmaceutique dans le rapport suivant, exprimé comme un pourcentage de la concentration phospholipidique totale.

<u>Phospholipide</u>	<u>Concentration (% moles)</u>
Phosphatidylcholine	75 à 85
Phosphatidylglycérol	12 à 17
Phosphatidyléthanolamine	1 à 5
Phosphatidylinositol	0 à 2
Phosphatidylsérine	0 à 2
Sphingomyéline	0 à 5
Lyso-phosphatidylcholine	0 à 2,5
Acide lyso-bis-phosphatidique	0 à 2,4

Les protéines hydrophobes sont des protéines SP-B et SP-C associées au surfactant et présentes à une concentration de 6,5 à 18,5 µg/mg de phospholipides.

Caractéristiques du produit

Les phospholipides et les protéines hydrophobes SP-B et SP-C sont isolés à partir du surfactant pulmonaire bovin, puis mis en suspension dans une solution de chlorure de sodium et chlorure de calcium, laquelle est thermostérilisée dans des flacons à usage unique.

Inactivation des virus

Ne s'applique pas.

15 ESSAIS CLINIQUES

15.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'efficacité de BLES® (suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin) est supportée par les résultats d'un essai pivotale de phase III, l'étude n° 92-001, qui compare l'innocuité et l'efficacité de BLES® à celles d'Exosurf® Neonatal (palmitate de colfoscériel; Glaxo Wellcome) dans le traitement de secours de nouveau-nés atteints du syndrome de détresse respiratoire. Exosurf® a été choisi comme comparateur, car il s'agissait du seul traitement par surfactant exogène offert au Canada à cette époque.

Cet essai contrôlé randomisé à double insu effectué dans dix centres comportait 1133 nourrissons. Les nourrissons étaient stratifiés en groupes de poids de moins de 750 g (n = 180), de 750 à 1250 g (n = 455) et de plus de 1250 g (n = 499). Les nourrissons pouvaient recevoir jusqu'à quatre doses de surfactant, selon les besoins, au cours des cinq premières journées de leur vie.

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets inscrits à l'étude (complétant)	Semaines d'âge gestationnel moyen (tranche)	Sexe (% H/F)
92-001	Randomisé, contrôlé, double insu, multicentrique, comparatif. Trois groupes de poids à la naissance.	Groupes BLES® (B): 5 mL/kg (135 mg/kg) Groupes Exosurf® (E): 5 mL/kg (67,5 mg de DPPC/kg) Instillation intratrachéale Jusqu'à quatre doses au cours des cinq premières journées.	<u>< 750 g</u> B : 92 (46) E : 88 (34) <u>750 à 1250 g</u> B : 223 (191) E : 231 (181) <u>> 1250 g</u> B : 253 (243) E : 246 (236)	<u>< 750 g</u> B : 25 (21 à 30) E : 25 (21 à 30) <u>750 à 1250 g</u> B : 27 (23 à 33) E : 27 (23 à 32) <u>> 1250 g</u> B : 32 (25 à 39) E : 33 (27 à 41)	<u>< 750 g</u> B : 46/54 E : 50/50 <u>750 à 1250 g</u> B : 58/42 E : 60/40 <u>> 1250 g</u> B : 66/34 E : 64/36

Les nourrissons atteints du SDRN ont été inscrits dans trois groupes de poids à la naissance et randomisés pour recevoir BLES® ou Exosurf®. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement pour les variables démographiques ou les complications prédozes, à l'exception d'une incidence significativement plus élevée de rupture prolongée des membranes chez les nourrissons traités par BLES® pesant de 750 à 1250 g comparativement à ceux recevant Exosurf® (26 % et 18 %, respectivement). Comme les deux groupes de traitement avaient une gravité similaire de maladie des membranes hyalines avant le traitement, comme mesurée par les paramètres de ventilation, l'âge d'intubation et l'âge au premier traitement, cette incidence accrue de ruptures prolongées des membranes était considérée comme peu susceptible d'avoir influencé les résultats de l'étude.

15.2 Résultats de l'étude

Les paramètres de l'efficacité ont été évalués par groupe de poids à la naissance. Le [Tableau 6](#) donne les résultats de la survie cardiopulmonaire intacte et des exigences de ventilation.

Tableau 6				
Résultats de l'étude n° 92-001 : Comparaison des résultats pour BLES® et Exosurf® dans le traitement de secours du SDRN				
Paramètres primaires	Groupe de poids à la naissance	BLES®	Exosurf®	Valeur p*
Survie cardiopulmonaire intacte à l'âge post-conceptionnel de 36 semaines	< 750 g	10/48 (20,8 %)	6/36 (16,7 %)	1,0000
	750 à 1250 g	87/194 (44,8 %)	78/187 (41,7 %)	0,6307
	> 1250 g	112/244 (45,9 %)	101/239 (42,3 %)	0,4446
Paramètres secondaires	Groupes de poids à la naissance	BLES^o Moyenne (±ÉT)	Exosurf^o Moyenne (±ÉT)	
FiO ₂	< 750 g : prédose 1 4 h après la dose 1 8 h après la dose 1 72 h après la dernière dose	0,7339 (0,2225)	0,7451 (0,2411)	
		0,3596 (0,2154)	0,5682 (0,2713)	
		0,3356 (0,1887)	0,5308 (0,2817)	
		0,3862 (0,2243)	0,3617 (0,1900)	
	750 à 1250 g : prédose 1 4 h après la dose 1 8 h après la dose 1 72 h après la dernière dose	0,7145 (0,2135)	0,7346 (0,2128)	
		0,3146 (0,1865)	0,5377 (0,2374)	
		0,2996 (0,1620)	0,4880 (0,2338)	
		0,2892 (0,1145)	0,3323 (0,1749)	
	> 1250 g : prédose 1 4 h après la dose 1 8 h après la dose 1 72 h après la dernière dose	0,6955 (0,2107)	0,6806 (0,2160)	
0,3290 (0,1788)		0,5360 (0,2330)		
0,3252 (0,1834)		0,5063 (0,2313)		
0,2839 (0,0945)		0,3041 (0,1157)		
Indice d'oxygène	< 750 g : prédose 1 4 h après la dose 1 8 h après la dose 1 72 h après la dernière dose	18,0220 (17,8002)	15,8985 (9,1605)	
		6,4249 (7,2556)	13,6258 (11,2144)	
		5,9697 (5,7121)	12,9753 (13,3296)	
		6,6133 (4,9333)	8,5459 (8,6711)	
	750 à 1250 g : prédose 1 4 h après la dose 1 8 h après la dose 1 72 h après la dernière dose	15,6959 (8,1102)	17,3776 (10,7439)	
		6,2894 (7,9001)	12,9900 (17,0293)	
		5,3815 (4,2476)	11,4025 (10,7463)	
		5,7925 (4,5380)	6,6868 (5,3723)	
	> 1250 g : prédose 1 4 h après la dose 1 8 h après la dose 1 72 h après la dernière dose	16,6848 (8,5005)	17,0481 (8,9031)	
6,1373 (5,7382)		12,6262 (9,9566)		
6,4682 (5,4018)		11,0867 (7,8351)		
8,1383 (10,4309)		6,8157 (4,2723)		

* Valeur p ajustée, bilatérale. Données analysées par régression logistique. Les données manquantes ont été traitées selon le principe de l'intention de traiter sans utiliser de technique d'imputation.

Les critères d'évaluation ont été sélectionnés en fonction de leur pertinence par rapport au bénéfice clinique du traitement par surfactant. Tous les patients randomisés pour le traitement ont été inclus dans les analyses d'efficacité. Les trois groupes de poids à la naissance ont été analysés séparément en raison de la différence de maturité des poumons que l'on retrouve habituellement dans ces poids à la naissance. Le plan d'essai a également étudié l'effet d'interaction entre le poids à la naissance et le traitement assigné. En outre, les centres hospitaliers ont été contrôlés dans les analyses des variables de résultat. Une valeur p inférieure à 0,05 a été acceptée comme significative.

Administration via procédure MIST :

Dans le cadre de l'étude de cohorte rétrospective publiée par Bhattacharya *et coll.* (2019), l'innocuité, l'efficacité et les détails liés aux procédures d'administration de BLES® dans le cadre de la technique de traitement par surfactant à effraction minimale (MIST) ont été étudiés chez les nourrissons de 28 semaines et plus ou pesant à la naissance 1,000 g ou plus et atteints du syndrome de détresse respiratoire. L'étude, qui s'est étendue sur plus de deux ans, a permis d'examiner les données de 43 nourrissons ayant reçu un traitement MIST au London Health Sciences Centre et d'observer une instillation réussie de surfactant chez 41 nouveau-nés (taux de réussite de 95,3 %). Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. L'intubation et la ventilation à pression positive continue ont été évitées chez 35 nouveau-nés (85,3 %). Les auteurs concluent qu'il est possible d'utiliser le traitement MIST avec des surfactants à volumes de dosage plus élevés comme BLES®.

16 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

17 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

17.1 Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Aucune étude de toxicité aiguë n'a été réalisée avec une suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin.

Toxicité à long terme

Lors d'une étude de toxicité intratrachéale de 17 jours, quatre groupes d'agneaux croisés de l'Ouest mâles et femelles ont reçu une suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin ou un témoin à base d'excipient par instillation intratrachéale un jour sur deux pour un total de cinq doses. Quatre autres mâles et quatre autres femelles n'ont reçu aucun traitement.

Une dyspnée a été couramment observée lors du dosage autant avec le témoin à base d'excipient qu'avec la suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin. Deux animaux ayant reçu la suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin sont décédés pendant la deuxième dose (jour 3 de l'étude) à la suite d'une surcharge en volume apparente (noyade). D'autres doses d'une suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin ont été administrées dans des aliquotes étalées sur plusieurs heures. Aucun autre signe clinique pharmacologique, toxicologique ou comportemental indésirable n'a été observé à la suite du traitement avec une suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin ou le témoin à base d'excipient.

Une masse de 2 cm localisée (abcès) a été observée près de la trachée d'un agneau dans le groupe de la suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin; aucune relation définitive n'a été établie avec le traitement.

En résumé, l'administration intratrachéale de 270 mg/kg d'une suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin dans un volume de 10 mL/kg une fois tous les deux jours pour un total de cinq doses commençant 24 à 48 heures après la naissance n'a produit aucun signe distinct ou définitif de toxicité systémique.

17.2 Carcinogénicité

- Le potentiel cancérigène de la suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin n'a pas été évalué.

17.3 Génotoxicité

- Le potentiel génotoxique de la suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin n'a pas été évalué.

17.4 Toxicologie pour la reproduction et le développement

- L'altération du potentiel reproducteur n'a pas été évaluée pour une suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin.

17.5 Études de toxicologie particulière

- Aucune étude n'a été réalisée sur des animaux pour évaluer l'immunotoxicité d'une suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**BLES®
suspension du surfactant d'extrait lipidique bovin**

Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur **BLES®**.

Mises en garde et précautions importantes

- **BLES® ne doit être administré que dans un milieu clinique avec les ressources adéquates.**
- **BLES® peut avoir un effet rapide sur l'apport en oxygène et l'expansion des poumons. Dans certains cas, un excès d'oxygène peut pénétrer dans les poumons quelques minutes après l'administration.**
- **Durant l'administration de BLES®, le rythme cardiaque du bébé peut ralentir et les poumons reçoivent moins d'oxygène pendant une courte période.**
- **Il n'est pas recommandé d'administrer BLES® lentement ou en petites doses, car cela peut mener à répartition inégale dans les poumons.**

Pourquoi BLES® est-il utilisé?

- BLES® est utilisé pour traiter ou « secourir » des bébés prématurés atteints du syndrome de détresse respiratoire néonatale (SDRN).

Comment BLES® agit-il?

BLES® est un extrait d'une substance naturelle (surfactant pulmonaire) nécessaire pour une respiration efficace. Les bébés atteints du SDRN qui manquent de leur propre surfactant peuvent avoir de la difficulté à absorber suffisamment d'oxygène quand ils respirent. BLES® se répand dans les poumons, permettant aux poumons de se dilater correctement et à l'oxygène de pénétrer plus facilement dans le sang. Cela abaissera le besoin du bébé pour un supplément d'oxygène sous pression.

Quels sont les ingrédients de BLES®?

Ingrédients médicinaux : phospholipides (gras naturels) et protéines présents dans le surfactant pulmonaire de vache

Ingrédients non médicinaux : chlorure de calcium (sel), chlorure de sodium (sel) et eau.

BLES® est offert sous les formes posologiques suivantes :

BLES® est une suspension qui contient 27 milligrammes de phospholipides et 0,2 à 0,5 mg des protéines SP-B et SP-C associées au surfactant par millilitre.

Ne prenez pas BLES® si :

- Il est possible qu'il y ait des saignements dans les poumons du nourrisson

Pour réduire la possibilité d'effets secondaires, parlez à votre professionnel de la santé de l'utilisation de BLES®. Mentionnez tous vos problèmes de santé, notamment :

- BLES® ne doit être administré que par des professionnels de la santé avec une expérience dans le traitement des bébés prématurés atteints du syndrome de détresse respiratoire néonatale. Pendant et après l'administration d'une dose, le bébé devra être étroitement surveillé pour tout changement clinique.
- Il existe un risque accru d'infection chez les bébés traités par BLES®. Aucune étude n'a été réalisée pour montrer si BLES® est lié au développement du cancer ou de mutations génétiques.
- Des études démontrent qu'on ne s'attend pas à ce que BLES® cause des allergies.
- Avant d'administrer BLES®, les professionnels de la santé doivent corriger l'acidité élevée du sang, l'hypotension, l'hypoglycémie et la basse température corporelle chez le bébé.
- Un excès d'oxygène peut pénétrer dans les poumons après l'administration de BLES®. Si cela se produit, les professionnels de la santé ajusteront le niveau d'apport en oxygène pour prévenir le risque de croissance anormale des vaisseaux sanguins dans l'œil. Les bébés doivent être surveillés étroitement pour leurs besoins en oxygène avant, pendant et après l'administration de BLES®, car il peut amener l'oxygène à pénétrer très rapidement dans le sang.
- Durant l'administration de BLES®, le rythme cardiaque du bébé peut ralentir et les poumons reçoivent moins d'oxygène pendant une courte période. Si cela se produit, le professionnel de soins de la santé doit arrêter de donner BLES® et corriger la condition avant de continuer.
- BLES® ne doit pas être administré lentement ou en petites doses. Contrairement aux autres surfactants, BLES® présente une consistance « très fluide » et, par conséquent, il se déplace dans les poumons beaucoup plus rapidement. S'il est administré lentement, BLES® peut ne pas se répandre uniformément dans les poumons.
- Si la respiration du bébé devient superficielle après l'administration de BLES®, du liquide des poumons peut avoir formé un bouchon dans les voies respiratoires du bébé. En cas d'échec de l'aspiration des voies respiratoires, le tube bloqué doit être remplacé immédiatement. La possibilité est réduite de former ce bouchon si on effectue une aspiration sur le bébé avant d'administrer BLES®.
- En 2018, deux études internationales ont rapporté un nombre plus élevé qu'à l'habitude de cas de saignement dans les poumons, y compris des décès. Cependant, le nombre total de cas est inférieur au nombre observé lors des tests cliniques.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BLES® :

- Il n'existe pas d'interactions connues entre BLES® et d'autres médicaments.

Comment prendre BLES® :

BLES® est administré aux bébés par des professionnels de la santé dans les heures qui suivent la naissance.

Dose habituelle :

Pour chaque kilogramme du poids à la naissance, le bébé peut recevoir 135 milligrammes de phospholipides. Si plus d'une dose est nécessaire, la dose peut être répétée jusqu'à trois fois au cours des cinq premières journées de vie.

Surdosage :

Il n'y a eu aucune signalisation qu'une surdose a été administrée. Bien qu'il soit possible qu'un excès de BLES® puisse bloquer les voies respiratoires du bébé, il peut être retiré par aspiration.

Si vous croyez que le bébé peut avoir reçu trop de BLES® communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si aucun symptôme n'est présent.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BLES®?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que le bébé peut ressentir lors de l'administration de BLES®. Si le bébé présente des effets secondaires non répertoriés ici, contactez votre professionnel de la santé.

BLES® est administré aux bébés dans les heures qui suivent la naissance par des professionnels de la santé qui surveillent le bébé pour tout effet secondaire. Parce que la respiration du bébé sera interrompue pendant l'administration, le bébé pourrait nécessiter plus d'oxygène pour une courte période.

Le bébé recevra du surfactant dès que possible après la naissance. La prématurité du bébé est plus susceptible de causer des complications que le traitement. Si vous avez des préoccupations ou des questions au sujet de la condition du bébé après une dose, consultez les professionnels de la santé qui surveillent le bébé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Signalez l'évènement à un professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT <u>Fonction pulmonaire réduite</u> : faible niveau d'oxygène pénétrant dans les poumons. Cela ne dure que très peu de temps après l'administration de BLES®.	X		
<u>Hémorragie intraventriculaire</u> : hémorragie dans le cerveau menant à une pression accrue dans la tête.		X	
<u>Persistance du canal artériel</u> : pression sanguine accrue dans les poumons provoquant une augmentation de la taille des poumons et du cœur.		X	
<u>Rétinopathie des prématurés</u> : croissance anormale des vaisseaux sanguins dans les yeux.		X	

<u>Septicémie</u> : infection grave dans le corps menant à de la fièvre et à une inflammation.		X	
COURANT <u>Obstruction des voies respiratoires</u> : formation d'un bouchon liquide dans le tube d'administration du surfactant menant à un essoufflement. Ce tube est retiré après l'administration de BLES®.	X		
<u>Bradycardie</u> : rythme cardiaque lent.		X	
<u>Entérocolite nécrosante</u> : infection et inflammation des intestins.		X	
<u>Leucomalacie périventriculaire</u> : lésion cérébrale dans des zones des tissus cérébraux qui peut causer une déficience mentale et physique.		X	
<u>Pneumothorax</u> : un poumon collabé survient quand des fuites d'air dans l'espace entre votre poumon et la paroi du thorax mènent à une douleur thoracique et à un essoufflement.		X	
<u>Hémorragie pulmonaire</u> : toux avec sang et essoufflement.		X	
<u>Emphysème interstitiel pulmonaire</u> : collecte d'air à l'extérieur des sacs alvéolaires du poumon, causant une difficulté à respirer.		X	
RARE			
<u>Apnée</u> : interruption ou absence de la respiration.		X	
<u>Convulsion</u> : tremblements rapides ou mouvements semblables à des convulsions.		X	
<u>Hydrocéphalie</u> : accumulation de fluide dans le cerveau qui peut causer des bosses sur la tête.		X	
<u>Hypotension</u> : basse pression sanguine qui peut causer des		X	

étourdissements ou un évanouissement.			
<u>Pneumonie</u> : inflammation dans les sacs alvéolaires des poumons qui peut causer une toux, de la fièvre et une difficulté à respirer.		X	
<u>Acidose respiratoire</u> : incapacité des poumons à éliminer le dioxyde de carbone, menant à une acidité accrue du sang.		X	

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la manière de remplir une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ;
- ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

BLES® est entreposé soit congelé ou réfrigéré à l'hôpital.

Pour en savoir davantage au sujet de BLES®, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie du produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez également visiter le site Web de Santé Canada, communiquez avec le promoteur, BLES Biochemicals Inc, ou appeler le 1 519 457-2537.

Ces renseignements étaient actuels au moment de la dernière date de révision montrée ci-dessous, mais des renseignements plus actuels peuvent être accessibles auprès du fabricant.

Le présent dépliant a été rédigé par BLES Biochemicals Inc.

Dernière révision : 29 septembre 2021.