

Prospect: informații pentru consumator/pacient

BLES suspensie pentru instilație endotraheopulmonară Surfactantum

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
 - Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
 - Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
 - Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este **BLES** și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați **BLES**
3. Cum să luați **BLES**
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează **BLES**
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BLES și pentru ce se utilizează

Tratamentul de urgență al sindromului de detresă respiratorie la nou-născuți (SDR/boala membranelor hialinice).

Se va administra cât mai curând posibil la nou-născuții cu SDR confirmat radiologic și care necesită ventilație mecanică, cu raportul confirmat dintre oxigenul arterial și cel alveolar (PaO_2/PAO_2) < 0,22. Utilizarea la copii cu greutatea la naștere mai mică de 380 g sau mai mare de 4460 g nu a fost evaluată în studii clinice controlate.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați BLES

Nu luați BLES

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la esomeprazole sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- hemoragie pulmonară activă
-

Atenționări și precauții

Generale

BLES se va administra în condiții de staționar dotat cu dispozitive de monitorizare performante, în disponibilitatea imediată a medicilor neonatologi experimentați și a altor medici cu experiență în intubarea, ventilarea și îngrijirea generală a nou-născuților prematuri.

BLES poate modifica rapid oxigenarea și complianța pulmonară. La unii sugari, hiperoxia poate apărea pe parcursul a câteva minute de la administrare.

Pot să apară episoade tranzitorii de bradicardie și scăderea saturației de oxigen în timpul administrării.

Se recomandă măsuri de precauție și vigilență adecvate pentru prevenirea septicemiei, mai ales la

nou-născuții cu risc crescut de septicemie.

Imunogenitate

Studiile pe termen lung care au comparat BLES cu tratamentul placebo (aer fals) nu au demonstrat diferențe semnificative în dezvoltarea manifestărilor alergice.

Tulburări oftalmologice

Hiperoxia poate să apară în câteva minute de la administrarea BLES. Dacă se dezvoltă hiperoxia și saturația de oxigen este mai mare de 95%, FiO₂ trebuie redusă până la nivelul de saturare 90-95%, pentru a reduce riscul de retinopatie la prematuri.

Tulburări respiratorii

Se recomandă o monitorizare clinică vigilentă a tuturor copiilor înainte, în timpul și după administrarea de BLES. Se va monitoriza oxigenarea copiilor prin măsurarea transcutanată a oxigenului sau monitorizarea saturației cu oxigen, precum și măsurări ocazionale ale gazelor din sânge.

În plus, nivelurile dioxidul de carbon (CO₂), ar trebui să fie monitorizate prin proba transcutanată, corelat cu nivelurile gazelor sanguine.

BLES poate modifica rapid oxigenarea și complianța pulmonară. În cazul, în care expansiunea toracică este excesivă, presiunile inspiratorii ventilatorii maxime trebuie reduse imediat, pentru a evita distensia excesivă și pierderile de aer la nivel pulmonar. Se recomandă monitorizarea volumului fluxului după administrare, deoarece complianța pulmonară bruscă poate să apară și fără o expansiune toracică masivă.

Au fost raportate episoade tranzitorii de bradicardie și scăderea saturației în oxigen în timpul procedurii de administrare. Dacă acestea apar, procedura de administrare ar trebui să fie oprită și se vor lua măsuri adecvate pentru a înlătura tulburările apărute.

După stabilizarea stării pacientului, procedura de administrare poate fi reluată. Tehnicile de administrare utilizate pentru alte produse cu conținut de surfactant, cum ar fi administrarea lentă sau utilizarea subdozelor mici, nu sunt recomandate pentru BLES. Spre deosebire de alte produse care necesită administrare prin perfuzie intravenoasă lentă pentru a preveni refluxul, BLES are o vâscozitate mult mai mică și un conținut de proteine mai mare care determină o distribuție mai rapidă.

Administrarea lentă poate duce la o distribuție neuniformă, rezultând într-o complianță pulmonară neuniformă.

Dacă doza preconizată nu reușește să avanseze în SET la presiune suplimentară recomandată în secțiunea *Doze și mod de administrare*, se va lua în considerare posibilitatea existenței unui dop mucos.

Dopuri mucoase

La copiii, a căror ventilare s-a depreciat în mod semnificativ în timpul sau la scurt timp după administrare, poate avea loc astuparea sondei endotraheale cu un dop mucos, în special în prezența secrețiilor pulmonare înainte de administrarea medicamentului.

Aspirarea tuturor copiilor înainte de administrare poate reduce riscul de dopuri mucoase care obstrucționează sonda endotraheală.

După administrare surfactantul exogen poate facilita transportul de mucus rezident. Dacă este suspectată obstrucția sondei endotraheale din această cauză, iar aspirarea nu conduce la eliminarea obstrucției, sonda endotraheală ar trebui să fie înlocuită imediat.

Monitorizare și teste de laborator

Se recomandă corecția acidozei, hipotensiunii arteriale, a hipoglicemiei și hipotermiei înainte de administrare.

-

BLES împreună cu alte medicamente

Nu se cunosc interacțiuni între Curosurf și alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Acest medicament este utilizat exclusiv la nou-născuții prematuri.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament este utilizat exclusiv la nou-născuții prematuri.

BLES conține sodiu

Acest medicament conține 1,0 mmol (sau 23 mg) de sodiu la fiecare doză, adică practic "nu conține sodiu".

3. Cum să luați BLES

BLES trebuie administrat numai în spital de către personalul medical instruit și cu experiență în terapia intensivă neonatală pentru sugari prematuri, care dispun de echipament adecvat pentru ventilarea și monitorizarea copiilor cu sindrom de detresă respiratorie.

Doze recomandate

Doza recomandată de BLES este de 5 ml/kg, la o concentrație de fosfolipide de 27 mg/ml, echivalent cu 135 mg fosfolipide per kg greutate corporală. Pot fi administrate până la 3 doze consecutive de BLES pe parcursul primelor 5 zile de viață.

Tabelul 1

Doza totală în funcție de greutatea la naștere

Greutatea (grame)	Doza totală (ml)	Greutatea (grame)	Doza totală (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

Pentru a utiliza acest medicament în mod corespunzător, consultați secțiunea "Instrucțiuni privind utilizarea BLES" la sfârșitul acestui prospect.

Dacă luați mai mult BLES decât trebuie

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj după administrarea medicamentului. Pe baza datelor obținute din studiile la animale, supradozajul poate cauza obstrucție acută a căilor respiratorii

4. Reacții adverse posibile

Convenția MedDRA privind frecvența

Foarte frecvente (>1/10)

Frecvente (>1/100 și <1/10)

Mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100)

Rare (>1/10000 și <1/1000)

Foarte rare (<1/10000)

Cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile)

Reacții adverse raportate în studiile clinice

Foarte frecvente (>1/10)

Duct arterial persistent, deprimarea funcției respiratorii, hemoragii intraventriculare toate gradele, septicemie, retinopatii la premature, bradicardie și hemoragii intraventriculare,

Frecvente (>1/100 și <1/10)

Emfizem pulmonar interstițial, leucomalacie periventriculară, pneumotorx, hemoragie pulmonară, complicații legate de prezența tubului endotraheal, enterocolită necrotizantă; acidoză respiratorie, convulsii, hipotensiune arterial, apnee, hidrocefalie; pneumonie;

Datorită efectului rapid al BLES asupra extensibilității pulmonare și oxigenării plămânilor, sugarii trebuie monitorizați în ceea ce privește parametrii respiratori, precum și oricare dintre reacțiile adverse frecvente. Rezumatul reacțiilor adverse care apar la $\geq 1\%$ dintre sugarii tratați cu BLES în ordinea descrescătoare a frecvenței apariției acestora în funcție de sistemul corporal, este prezentat în tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2 Reacțiile Adverse care apar la $\geq 1\%$ dintre sugarii	
Sistemul/reacție	Bles n = 568
<i>Infecții:</i> Septicemie	28%
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i> Hemoragii intraventriculare, totale Hemoragii intraventriculare, Gradul III și IV Leucomalacie periventriculară Convulsii Hidrocefalee	29% 12% 8% 2% 1%
<i>Tulburări oculare:</i> retinopatii la prematuri	19%
<i>Tulburări cardiace:</i> Duct arterial persistent Bradycardie	44% 13%
<i>Tulburări vasculare:</i> Hipotensiune arterial	2%
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i> Emfizem pulmonar interstițial, Pneumotorax, Hemoragie pulmonară,	9% 8% 8%

Complicații legate de prezența tubului endotraheal,	6%
Acidoză respiratorie*,	4%
Apnee,	2%
Pneumonie	1%
Tulburări gastrointestinale:	
Enterocolită necrotizantă	6%
Investigații diagnostice:	
Deprimarea funcției respiratorii**	39%
*aproape toate cazurile de acidoză respiratorie au apărut la locul de efectuare a studiului.	
**include scăderea saturației în oxigen sau majorarea concentrației CO ₂ după administrare.	

Tabelul 3, rezumatul reacțiilor adverse care au fost raportate în decurs de două ore de la administrarea dozei, la $\geq 1\%$ dintre sugarii tratați cu Bles

Sistemul/reacție	Bles n = 568
Tulburări cardiace:	
Bradycardie	11%
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	
Complicații legate de prezența tubului endotraheal,	6%
Acidoză respiratorie*,	4%
Investigații diagnostice:	
Deprimarea funcției respiratorii**	39%
*aproape toate cazurile de acidoză respiratorie au apărut la locul de efectuare a studiului.	
**include scăderea saturației în oxigen sau majorarea concentrației CO ₂ după administrare.	

Mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$)

Infecții și infestări: infecții, altele decât pneumonia.

Tulburări hematologice și limfactice: tulburări de coagulare sanguină la nou-născut, icter la nou-născuți, trombocitopenie.

Tulburări endocrine: hipercalcemie, hiperglicemie.

Tulburări metabolice și de nutriție: acidoză, hiperkaliemie.

Tulburări ale sistemului nervos: anormalități pe ECC, ictus cerebral, encefalopatie, ependimite, meningite.

Tulburări cardiace: stop cardiac, cardiomegalie, cord pulmonar, cardiomiopatie hipertrofică, pneumopericard, edem pulmonar, stenoza valvei pulmonare, tahicardie supraventriculară.

Tulburări vasculare: hemoragii, hipertensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: asfixie, displazie bronhopulmonară, hipoxie, hipertensiune pulmonară.

Tulburări gastrointestinale: enterite, hemoragii gastrointestinale, reflux gastrointestinal, ileus, perforație intestinală, pneumoperitoneum.

Tulburări hepatobiliare: hepatomegalie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: celulită.

Tulburări renale și ale căilor urinare: anurie, hidronefroză, hidroureter, nefrocalcinoză.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: retard de creștere, hipotermie neonatală.

Reacții adverse raportate în perioada postmarketing

Nu au fost raportate reacții adverse noi și nu s-a semnalat o creștere a incidenței reacțiilor adverse raportate în studiile clinice.

La 3 nou-născuți cărora li s-a administrat doze foarte mici de 1 ml fără rotirea nou-născutului a apărut hemoragie pulmonară, hemoragie intraventriculară și/sau leucomalacie periventriculară, cu deces ulterior. Dozele foarte mici, administrate fără rotirea pacientului, pot determina distribuția neuniformă a surfactantului și o complianță pulmonară neuniformă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

5. Cum se păstrează BLES

A se păstra la congelator (la temperaturi sub -10 °C), în ambalajul original. Flacoanele scoase din congelator de cel mult 2 ori pot fi păstrate la temperatura 2- 8°C timp de un maxim combinat de 14 zile.

Alternativ, preparatul poate fi păstrat la temperatura 2-8 °C timp de până la 10 luni până la utilizare. În acest caz se notează pe spațiul special preconcept pe ambalajul primar noua dată de expirare. Flacoanele păstrate în frigider nu se vor returna în congelator.

Flacoanele nedeschise, lăsate se să încălzească la temperatura camerei pentru cel mult 6 ore, pot fi returnate către condițiile anterioare de păstrare de cel mult 2 ori. În acest caz se notează pe spațiul special preconcept pe ambalajul timpul cât flaconul a fost lăsat pentru încălzire și când a fost reîntors la condițiile anterioare de păstrare.

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor!

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BLES

Substanța activă este : fosfolipide 27 mg, proteine B și C asociate cu surfactantul 176- 500 mcg;
excipienți: soluție clorură de calciu 1,5 mM în soluție clorură de sodiu 0,1 M, apă pentru preparate injectabile.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe flacon, adică practic nu conține sodiu.

Cum arată BLES și conținutul ambalajului

Suspensie sterilă de culoare de la aproape alb până la galben-pal, pentru utilizare unică.
Fiecare cutie conține un sau 10 flacone din sticla incolora, volum 3 ml, 4 ml, 5 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

BLES Biochemicals Inc.,
Canada 8-60 Pacific Court,

London, Ontario, N5V 3K4
Tel: 519-457-2537
Fax: 519-457-7470
Email: info@blesbiochem.com

Fabricantul

BLES Biochemicals Inc.,
Canada 8-60 Pacific Court,
London, Ontario, N5V 3K4

Acest prospect a fost aprobat în aprilie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>

URMĂTOARELE INFORMAȚII SUNT DESTINATE NUMAI MEDICILOR ȘI PERSONALULUI MEDICAL:

Instrucțiuni privind utilizarea

Înainte de utilizarea

- se recomandă aspirația tubului endotraheal înainte de instilare, pentru a reduce riscul de obstrucționare a tubului, deoarece dacă parametrii de ventilație sunt afectați semnificativ în timpul sau imediat după instilare, poate fi posibilă astuparea cu mucus a tubului endotraheal, în special dacă secrețiile pulmonare au fost proeminente înainte de administrarea medicamentului. Dacă este suspectată obstrucționarea cu mucus a tubului endotraheal, iar aspirația nu reușește să elimine obstrucția, tubul endotraheal trebuie înlocuit imediat.

BLES nu necesită reconstituire sau filtrare prealabilă înainte de administrare. Flaconul este pentru utilizare unică, pentru a asigura sterilitatea.

După ce a atins temperatura camerei, flaconul trebuie rotit ușor sau răsturnat pentru a suspenda lipidele și de a dispersa orice conglomerat. Se va inspecta vizual flaconul pentru a se asigura că conținutul acestuia este omogen. Este normală prezența în flaconul încălzit a unei dispersii de pete lipidice fine, dar vizibile.

Conținutul flaconului trebuie să reprezinte o suspensie de culoare de la aproape alb până la galben-pal. Dacă conținutul are o culoare mai întunecată sau nu se dispersează uniform, flaconul se va arunca.

BLES trebuie încălzit la temperatura cel puțin a camerei, dar nu mai mare decât temperatura corpului uman înainte de administrare.

Încălzirea se poate realiza în următoarele moduri (durata de timp destinată acestui proces este aproximativă):

Metoda de încălzire	Flacoanele scoase din frigider	Flacoanele înghețate
În mâini	5 min	10-15 min
Pe o suprafață	20 min	60 min
Pe baia de apă la 37 °C	2 min	5 min

Mod de administrare

Copilul trebuie aspirat și lăsat să-și revină înainte de a începe procedura.

Se va asigura plasarea corectă a sondei endotraheale (SET) prin auscultație toracică și radiografie, dacă este posibil (1-2 cm sub corzile vocale, 1-2 cm de asupra carinei).

A nu se instila mai jos de bronhia principală dreaptă.

Se aspiră întreaga doză într-o seringă cu un ac de calibru mare și se conectează acul la un tub de alimentare # 5 Fr steril, care a fost scurtat la o lungime corespunzătoare, astfel încât să ajungă distal de vârful SET. Se eliberează conținutul seringii pentru a umple tubul de alimentare cu surfactant. Se deconectează pentru un timp scurt nou-născutul de la aparatul de ventilare și tubul de alimentare se introduce în SET. Alternativ, pentru a permite ventilația mecanică concomitentă sau manuală cu balonul, treceți tubul de alimentare prin supapa de aspirație a unui adaptor de aspirație închis atașat la SET.

Se va instila sub formă de doză unică în bolus sau fracționată în 3 subdoze, în funcție de toleranță. Instilați fiecare subdoză sau doză timp de 2-3 secunde. După instilarea fiecărei subdoze, copilul trebuie să fie ventilat manual timp de 30 de secunde, utilizând presiuni suficiente pentru a atinge o expansiune bună a toracelui înainte de a reconecta nou-născutul la aparatul de ventilație pulmonară. Dacă copilul rămâne la ventilație mecanică în timpul administrării, se va ridica presiunea de 1 până la 2 cm H₂O, dacă este necesar, pentru a facilita golirea SET. Asigurați respectarea unui interval de recuperare de aproximativ 1-2 minute după fiecare subdoză administrată.

Se va asigura o saturație cu oxigen de aproximativ 95% înainte de a începe administrarea subdozei următoare.

Volumul de surfactant va crește în SET în timpul administrării. Dacă surfactantul înaintează lent, administrarea de întrerupere și se ventilează mecanic până SET este curată înainte de a continua. În cazul în care surfactantul nu avansează, se va examina probabilitatea existenței unui dop de mucus.

Subdozele prea mici sau administrarea prea lentă nu sunt recomandate, deoarece pot duce la distribuția insuficientă a surfactantului și o complianță pulmonară neuniformă.

Monitorizarea după administrare

După instilare completă, se vor stabili parametri noi ai ventilației mecanice, în funcție de valorile TcPO₂/TcPCO₂ și se va monitoriza saturația cu oxigen și expansiunea toracelui.

Monitorizarea indicilor TcPO₂/TcPCO₂ este preferabilă la nou-născuți cu vârsta de gestație mai mică (mai puțin de 32 săptămâni), iar monitorizarea valorilor saturației cu oxigen este preferabilă la copiii mai mari. Se va monitoriza îndeaproape volumul fluxului, deoarece complianța pulmonară bruscă poate apărea fără o expansiune mare a toracelui. Se va trece la setările de la preinstilare și se vor dezactiva presiunile (PIP/PEEP), FiO₂ și rata de ventilare, așa cum este indicat pentru statutul de nou-născut. Monitorizarea compoziției gazoase a sângelui peste o oră după administrare este o procedură standard pentru orice copil care a primit BLES (PaO₂ trebuie să fie între 60-70 torr, PaCO₂ ar trebui să fie păstrat în intervalul 35-45 torr, iar pH-ul între 7,35-7,45). Timp de 2 ore de la administrarea BLES aspirarea se va evita, cu excepția cazului când este absolut necesară.

Având în vedere efectul imediat al BLES asupra complianței pulmonare și oxigenării (de obicei, în 5 până la 30 minute), FiO₂ trebuie redusă în mod corespunzător, pentru a preveni hiperoxia. Expansiunea toracelui trebuie monitorizată cu atenție și presiunea ventilatorie (PIP/PEEP) scăzută corespunzător. Nivelurile mari de saturație cu oxigen (>95%) sau valori ridicate ale TcPO₂/TcPCO₂ (confirmate prin comparație cu determinările gazelor din sânge) indică, că copilul trebuie deconectat de la aparatul care livrează FiO₂, rata ventilatorie și presiune. Valorile gazelor în sânge ar trebui să fie 60-70 torr pentru PaO₂ și 35-45 torr pentru PaCO₂. Imposibilitatea de a efectua o deconectare corespunzătoare poate duce la apariția pneumotoraxului.

Nou-născuții, a căror ventilare s-a depreciat în mod semnificativ în timpul sau la scurt timp după administrarea medicamentului, pot prezenta o înfundare cu mucus a SET, în special în cazul secrețiilor pulmonare abundente anterior administrării medicamentului. În plus, surfactantul poate induce mișcarea mucusului rezident.

Dacă aspirarea nu conduce la eliminarea obstrucției, SET blocată ar trebui să fie înlocuită imediat.

Administrarea repetată

Nou-născuților pot fi administrate până la 3 doze suplimentare de BLES în primele 5 zile de viață.

Drept criterii pentru administrarea dozei suplimentare servesc un răspuns pozitiv la doza anterioară și o ameliorare a funcției respiratorii, manifestată printr-o creștere treptată a valorilor concentrației minime de oxigen în aerul inspirat (FiO_2). Această creștere trebuie să fie cu cel puțin 10% mai mare decât FiO_2 necesară după răspunsul inițial la doza anterioară de BLES.

Toți copiii care prezintă tulburări respiratorii ar trebui să fie investigați pentru depistarea persistenței ductului arterial (PDA), pneumotoraxului și hemoragiei pulmonare înainte de tratamentul repetat cu BLES.

Regimul de administrare pentru dozele repetate este identic cu cel recomandat pentru doza inițială.