

# BLES®

(Surfactante pulmonar de extracto de lípidos bovinos)

27 mg/mL de fosfolípidos y 176-500 µg/mL de proteínas asociadas con el surfactante SP-B y SP-C

Suspensión intratraqueal

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO

BLES® (surfactante de extracto de lípidos bovinos)

## 2. COMPOSICIÓN

Cada mL contiene:

Principios activos:

Fosfolípidos.....27 mg/mL

Proteínas asociadas con el surfactante SP-B y SP-C.....500 µg/mL (\*)

(\*) Por especificación, pueden variar de 176 a 500 µg/mL. La cantidad de estas proteínas hidrófobas es variable ya que acompañan a los fosfolípidos a través del proceso de extracción y sus niveles varían naturalmente desde la fuente.

Excipientes:

Solución salina para irrigación (Cloruro de sodio 0.9%)....635 µL

Cloruro de calcio (CaCl<sub>2</sub>).....159 µg

Agua estéril para irrigación.....308 µL

BLES® no contiene conservantes.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión intratraqueal

## 4. DATOS CLINICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

BLES® (surfactante de extracto de lípidos bovinos) está indicado para:

- tratamiento de rescate del síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDRN por sus siglas en inglés) /enfermedad de la membrana hialina.

Para infantes (edad neonatal ≤ 5 días) con SDRN confirmado por rayos X, con proporción de oxígeno arterio-alveolar (Pa<sub>o2</sub>/PA<sub>o2</sub>) <0.22, BLES® debe administrarse lo antes posible después de que se cumplan los criterios de oxigenación.

El uso de BLES® en infantes con un peso al nacer inferior a 380 g o superior a 4460 g no se ha evaluado en ensayos controlados.

### 4.2 Posología y vía de administración

#### 4.2.1 Consideraciones de dosificación

BLES® (surfactante de extracto de lípidos bovinos) está destinado únicamente a la instilación intratraqueal.

BLES® no requiere reconstitución ni filtrado antes de su uso. Los viales son de un solo uso para garantizar la esterilidad. Una vez que se encuentre a temperatura ambiente, invertir suavemente el vial para suspender el lípido y dispersar los aglomerados.

Inspeccionar el vial para verificar la homogeneidad. Es normal que los viales calentados tengan una dispersión uniforme de partículas de lípidos finas, pero visibles. El contenido debe aparecer como una suspensión de color blanquecino a amarillo claro. Si el contenido es de un color más oscuro o no se dispersa uniformemente, desechar el vial. Informar esto y el número de lote al fabricante.

BLES® debe calentarse al menos a temperatura ambiente, pero no a más de la temperatura corporal antes de administrarlo. El calentamiento se puede lograr de las siguientes maneras (los tiempos son aproximados):

<u>Método de calentamiento</u>	<u>Viales Refrigerados</u>	<u>Viales congelados</u>
En la mano	5 min.	De 10 a 15 min.
En el mostrador	20 min.	60 min.
En un baño de agua a 37°C	2 min.	5 min.

#### 4.2.2 Dosis recomendada y ajuste de dosis

La dosis recomendada de BLES® es de 5 mL/kg a 27 mg de fosfolípidos/mL, lo que equivale a 135 mg de fosfolípidos/kg. Se pueden administrar hasta 3 dosis posteriores de BLES® dentro de los primeros 5 días de vida. Consultar Repetir dosis para obtener más detalles. La Tabla 1 sugiere la dosis total para una variedad de pesos al nacer.

Peso (gramos)	Dosis totales	Peso (gramos)	Dosis totales
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

#### 4.2.3 Administración

##### **Procedimientos de dosificación**

Se debe realizar la succión en el infante y dejar que se recupere antes de comenzar el procedimiento.

##### Procedimiento INSURE (INtubar-SURfactante-Extubar):

Asegúrese de la colocación adecuada del tubo endotraqueal (TET) mediante auscultación y radiografía del tórax, si está disponible (de 1-2 cm por debajo de las

cuerdas vocales y 1-2 cm por encima de la carina traqueal). **No instile BLES® en el bronquio principal derecho.**

Extraiga la dosis completa en una jeringa con una aguja biselada de gran calibre (por ejemplo, calibre 20 como mínimo) y coloque en la jeringa una sonda de alimentación estéril del n.º 5 Fr que haya sido cortada a una longitud adecuada para que llegue a la punta distal del TET. Si el producto no se administra al paciente inmediatamente, invierta la jeringa preparada antes de la instilación para resuspender los aglomerados de lípidos. Desconecte brevemente al infante del ventilador para que la sonda de alimentación pueda pasarse a través del TET. Como alternativa, para permitir la ventilación mecánica o colocación en bolsa de mano simultáneamente, pase la sonda de alimentación a través de la válvula de succión de un adaptador de succión cerrado conectado al TET.

Instilar como una dosis de bolo individual o hasta tres alícuotas, según la tolerancia, con el infante en decúbito supino por cada alícuota. Instilar cada alícuota o dosis durante un período de 2 a 3 segundos. Después de instilar cada alícuota, el infante debe recibir respiración manual durante 30 segundos utilizando presiones suficientes para lograr una buena expansión torácica antes de devolverlo al ventilador. Si el infante permanece con ventilación mecánica durante la administración, aumente la presión de 1 a 2 cm H<sub>2</sub>O, de ser necesario, para ayudar a vaciar el TET. Deje aproximadamente 1-2 minutos de tiempo de recuperación después de cada alícuota. Asegúrese de que las lecturas de saturación de oxígeno sean aproximadamente del 95 % antes de comenzar la siguiente alícuota.

El volumen de surfactante aumentará en el TET durante la administración. Si el surfactante tarda en desaparecer, interrumpa la administración y ventile manualmente hasta que el TET este vacío antes de continuar. Si el surfactante no desaparece, investigue la posibilidad de una obstrucción mucosa. No se recomiendan pequeñas alícuotas ni un goteo lento, ya que esto puede provocar una mala distribución del surfactante y una distensibilidad pulmonar desigual

Procedimiento MIST (terapia con surfactante mínimamente invasivo):

*Nota: En la literatura se describen variaciones del procedimiento MIST que se detallan a continuación. Una variación común es el procedimiento LISA (administración de surfactante menos invasivo) que utiliza pinzas Magill para su colocación. La colocación del catéter fino se debe realizar según los protocolos establecidos en el centro sanitario.*

BLES® también se puede administrar según las técnicas MIST. Se recomienda que para el parto MIST el recién nacido tenga  $\geq 28$  semanas y/o  $\geq 1000$  gramos, no requiera intubación/ventilación mecánica y cumpla con los criterios para la administración de surfactante (es decir, se cumpla el requisito de oxigenación). Los recién nacidos deben mantenerse con presión positiva continua nasal en las vías respiratorias (NCPAP por sus siglas en inglés) o ventilación nasal intermitente con presión positiva (NIPPV por sus siglas en inglés) utilizando puntas nasales o máscaras durante todo el procedimiento.

Para administrar la dosis mediante la técnica MIST, guíe un catéter delgado (por ejemplo, catéter multiacceso #5 Fr) a través de las cuerdas vocales hasta una profundidad de 6 cm + peso al nacer en kilogramos medido desde el labio. Esto debería garantizar la colocación adecuada de la punta del catéter a medio camino entre las cuerdas vocales y la carina traqueal. Después de colocar el catéter, mantenga la boca del recién nacido cerrada para la administración de NCPAP/NIPPV. Sincronice la instilación de surfactante con la inspiración del recién nacido mediante microbolos, durante un **período de 1 a 3 minutos**. Si no puede administrar la dosis con éxito

utilizando esta técnica en no más de tres intentos, administre la dosis mediante el método INSURE descrito anteriormente.

### **Monitoreo después de la administración**

Una vez finalizada la instilación, es necesario establecer nuevos parámetros de la respiración mecánica de acuerdo con las lecturas de  $TcP_{O_2}/TcP_{CO_2}$ , el monitor de saturación de oxígeno y la expansión del tórax. Se prefieren las lecturas de  $TcP_{O_2}/TcP_{CO_2}$  en infantes de menor gestación (menos de 32 semanas) y las lecturas de saturación de oxígeno se prefieren para con infantes mayores. Vigile de cerca el volumen corriente, ya que puede producirse una distensibilidad pulmonar repentina sin mucho movimiento torácico. Comience con los ajustes de pre-instilación y disminuya las presiones (PIP/PEEP),  $Fi_{O_2}$  y la frecuencia del ventilador, según lo indicado por el estado del infante.

El seguimiento de los gases sanguíneos una hora después de la dosificación es un procedimiento estándar para cualquier infante que haya recibido BLES<sup>®</sup> (la  $Pa_{O_2}$  debe estar entre 60 y 70 torr, la  $Pa_{CO_2}$  debe mantenerse entre 35 y 45 torr y el pH entre 7,35 y 7,45). Evite realizar succiones durante las siguientes dos horas después de aplicar el BLES<sup>®</sup>, a menos que sea absolutamente necesario. Debido al efecto inmediato de BLES<sup>®</sup> sobre la distensibilidad pulmonar y la oxigenación (generalmente dentro de 5 a 30 minutos), la  $Fi_{O_2}$  debe disminuirse de forma acorde, para prevenir la hiperoxia. Se debe observar de cerca la expansión del tórax y disminuir las presiones ventilatorias (PIP/PEEP) de forma acorde. Los niveles altos de saturación de oxígeno (>95%) o las lecturas altas de  $TcP_{O_2}/TcP_{CO_2}$  (confirmadas en comparación con las mediciones de gases en sangre) indican que el infante debe desconectarse del  $Fi_{O_2}$ , las frecuencias y presiones del ventilador. Las lecturas de gases en sangre deben ser de 60 a 70 torr para  $Pa_{O_2}$  y de 35 a 45 torr para  $Pa_{CO_2}$ . Una desconexión inapropiada puede provocar un neumotórax.

Los infantes con grandes dificultades respiratorias durante o poco después de la administración de la dosis pueden tener obstrucciones mucosas en el TET, particularmente si las secreciones pulmonares eran prominentes antes de la administración del fármaco. Además, el surfactante puede promover el movimiento de la mucosidad residente. Si la succión no logra eliminar la obstrucción, el TET bloqueado debe reemplazarse inmediatamente.

### **Repetir dosis**

Los recién nacidos pueden recibir hasta 3 dosis adicionales de BLES<sup>®</sup> dentro de los primeros 5 días de vida. Los criterios para una dosis adicional son una respuesta positiva a la dosis anterior y un aumento del soporte respiratorio indicado por un aumento gradual de la  $Fi_{O_2}$ . Este aumento debe ser al menos un 10% mayor que la  $Fi_{O_2}$  requerida después de la respuesta inicial a la dosis anterior de BLES<sup>®</sup>. Todos los infantes que presenten deterioro respiratorio deben ser evaluados para detectar conducto arterioso persistente (CAP), neumotórax y hemorragia pulmonar antes de repetir el tratamiento con BLES<sup>®</sup>. El régimen para dosis repetidas es el mismo que para la dosis inicial. Consulte Procedimientos de dosificación para obtener más detalles.

#### **4.2.4 Reconstitución**

BLES<sup>®</sup> no requiere reconstitución.

#### **4.2.5 Dosis omitida**

Las dosis omitidas no se aplican al uso de BLES<sup>®</sup>.

### 4.3 Contraindicaciones

El surfactante de extracto de lípidos bovinos está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación, incluido cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase. Para obtener una lista completa, consultar COMPOSICIÓN.

- El uso de BLES® (surfactante de extracto de lípidos bovinos) está contraindicado en infantes con hemorragia pulmonar activa.

### 4.4 Advertencias y precauciones de uso

#### Precauciones y Advertencias graves

- Administrar en un entorno clínico altamente supervisado (ver Advertencias y precauciones - General).
- BLES® puede afectar rápidamente la oxigenación y la distensibilidad pulmonar. En algunos infantes, la hiperoxia puede ocurrir a los pocos minutos de la administración (ver Advertencias y precauciones - Oftalmológicas).
- Durante la dosificación pueden producirse episodios transitorios de bradicardia y disminución de la saturación de oxígeno (ver Advertencias y precauciones - Respiratorias).
- No se recomienda la administración de BLES® en pequeñas alícuotas o el uso de un método de goteo lento, ya que pueden provocar una mala distribución del surfactante y una distensibilidad pulmonar desigual (ver Advertencias y precauciones - Respiratorias).

#### General

BLES® (surfactante de extracto de lípidos bovinos) está diseñado para uso intratraqueal únicamente (consulte Posología y vía de administración).

**El uso de BLES® debe restringirse a un entorno clínico altamente supervisado con disponibilidad inmediata de neonatólogos experimentados y otros médicos con experiencia en intubación, manejo de ventiladores y atención general de infantes prematuros.**

Se ha descrito una tasa más alta de sepsis en los infantes tratados con BLES® que en los del grupo de control. Los profesionales de la salud que atienden a estos infantes deben ser conscientes de este mayor riesgo, tomar las medidas de precaución adecuadas y estar atentos a cualquier signo y síntoma de sepsis.

#### Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios para investigar la carcinogénesis o mutagénesis de BLES®.

#### Inmune

Los estudios a largo plazo que compararon BLES® con el tratamiento con placebo (aire simulado) no demostraron diferencias significativas en el desarrollo de alergias.

#### Monitoreo y Pruebas de Laboratorio

Se recomienda la corrección de la acidosis, hipotensión, hipoglucemia e hipotermia antes de la administración.

## **Oftalmológico**

La hiperoxia puede ocurrir a los pocos minutos de la administración de BLES®. Si se desarrolla hiperoxia y la saturación de oxígeno supera el 95%, se debe reducir la FiO2 hasta que la saturación sea del 90 al 95%, para disminuir el riesgo de retinopatía del prematuro.

## **Respiratorio**

Se debe brindar atención clínica vigilante a todos los infantes antes, durante y después de la administración de BLES®. Se debe controlar la oxigenación de los infantes que reciben BLES® con una sonda de oxígeno transcutánea o un monitor de saturación de oxígeno, así como mediciones ocasionales de gases en sangre. Además, los niveles de dióxido de carbono (CO2) deben controlarse con una sonda transcutánea de CO2 correlacionada con las lecturas de gases en sangre.

BLES® puede afectar rápidamente la oxigenación y la distensibilidad pulmonar. Si la mejora en la expansión torácica parece excesiva, las presiones inspiratorias máximas del ventilador deben reducirse inmediatamente para evitar la sobredistensión y las fugas de aire pulmonar. Controle el volumen de la corriente de aire después de la dosificación, ya que puede producirse una distensibilidad pulmonar repentina sin mucho movimiento torácico.

**Durante el procedimiento de dosificación, se han informado episodios transitorios de bradicardia y disminución de la saturación de oxígeno** (ver Reacciones Adversas). Si esto ocurre, se debe suspender el procedimiento de dosificación e iniciar las medidas adecuadas para aliviar la afección.

Después de la estabilización, se puede reanudar el procedimiento de dosificación.

Las técnicas de administración utilizadas con otros productos surfactantes, como la administración lenta o el uso de pequeñas alícuotas de prueba, no se recomiendan con BLES®. A diferencia de otros productos que requieren un goteo lento para evitar el reflujo, BLES® tiene una viscosidad mucho menor y un mayor contenido de proteínas que promueven una distribución más rápida. La administración lenta puede provocar una distribución desigual, lo que provocará una distensibilidad pulmonar desigual. Si la dosis no disminuye en el TET con las presiones adicionales recomendadas en la sección Administración, considere la posibilidad de un tapón mucoso.

Obstrucciones mucosas: Los infantes cuya ventilación se ve marcadamente afectada durante o poco después de la administración pueden tener obstrucciones mucosas en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran prominentes antes de la administración del medicamento. Succionando la mucosidad de todos los infantes antes de la dosificación puede disminuir la posibilidad de obstrucción en el tubo endotraqueal. Después de la dosificación, el surfactante exógeno puede estimular el transporte de moco residente. Si se sospechan obstrucciones mucosas en el tubo endotraqueal y la succión no logra eliminar la obstrucción, el tubo endotraqueal bloqueado debe reemplazarse inmediatamente.

En 2018, dos estudios internacionales comunicaron un número de casos de hemorragia pulmonar por encima de la tendencia, incluidos casos de muerte; a pesar de ello, la incidencia sigue siendo inferior a la observada en el ensayo clínico para los pacientes tratados con BLES® (8 %). (consulte Reacciones adversas posteriores a la comercialización).

#### **4.4.1 Poblaciones Especiales**

##### **Mujeres embarazadas**

BLES® No está indicado para mujeres embarazadas.

##### **Lactancia**

BLES® No está indicado para mujeres en período de lactancia.

##### **Pediatría**

Pediatría (edad neonatal > 5 días): BLES® No está indicado para en pacientes pediátricos > 5 días de edad (consulte Dosis recomendada).

##### **Geriatría**

BLES® No está indicado para la población geriátrica.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Descripción general**

No se conocen interacciones farmacológicas entre BLES® y otras sustancias, incluido el alcohol. No se conoce que BLES® interfiera con los resultados de laboratorio.

La experiencia clínica con BLES® ha demostrado que es seguro y eficaz cuando se utiliza con terapia con óxido nítrico, oscilación de alta frecuencia y oxigenación por membrana extracorpórea.

##### **Interacciones entre medicamentos**

No se han establecido interacciones con otros medicamentos.

##### **Interacciones entre medicamentos y alimentos**

No se han establecido interacciones con los alimentos.

##### **Interacciones entre medicamentos y hierbas**

No se han establecido interacciones con productos a base de hierbas.

##### **Interacciones entre fármacos y pruebas de laboratorio**

No se han establecido interacciones con pruebas de laboratorio.

#### **4.6 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria**

Se desconoce.

#### **4.7 Reacciones adversas**

##### **Descripción general de las reacciones adversas**

Un ensayo clínico multicéntrico, comparativo y doble ciego que compara la seguridad y eficacia de BLES® y Exosurf® neonatal (palmitato de colfoscerilo; Glaxo Wellcome), 568 infantes recibieron BLES® y 565 recibió Exosurf® como tratamiento de rescate del SDRN. Los eventos adversos más comunes en ambos grupos de tratamiento fueron conducto arterioso persistente y disminución de la función pulmonar (ver Tabla 2). Hubo más casos en el grupo BLES® para acidosis respiratoria, sepsis y neumonía, discutido en Reacciones adversas de ensayos clínicos. Las muertes ocurrieron en 1.06% de BLES® y 1,06% de Exosurf® pacientes.

Los eventos adversos comúnmente observados asociados con la administración de surfactante incluyen bradicardia, desaturación durante la dosificación, complicaciones del tubo endotraqueal, apnea e hipotensión. Se podría esperar que esto suceda al tratar

infantes prematuros y administrar surfactante por vía intratraqueal. Muchos otros eventos adversos comunes, como el conducto arterioso persistente, la hemorragia intraventricular, la hemorragia pulmonar, la retinopatía del prematuro, el enfisema intersticial pulmonar y la leucomalacia periventricular también son complicaciones graves del prematuro.

Debido al rápido efecto de BLES® sobre la distensibilidad pulmonar y la oxigenación, se debe controlar a los infantes para detectar los parámetros respiratorios y cualquiera de los eventos adversos comunes.

### Reacciones adversas de ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento. La información sobre reacciones adversas de los ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con los medicamentos y para aproximar las proporciones.

Los eventos adversos que ocurren en  $\geq 1\%$  de los infantes tratados con BLES® se resumen por sistema corporal y en orden de frecuencia decreciente en la Tabla 2, a continuación. La incidencia de estos eventos en infantes tratados con Exosurf® se proporciona a modo de comparación.

<b>Tabla 2</b>		
<b>Eventos adversos en <math>\geq 1\%</math> de los lactantes tratados con BLES® en comparación con los lactantes tratados con Exosurf®</b>		
<b>Cuerpo y sistema /Evento</b>	<b>BLES® N = 568 (%)</b>	<b>Exosurf® N = 565 (%)</b>
<b>Trastornos cardiacos</b>		
Conducto arterioso permeable	44%	44%
bradicardia	13%	15%
<b>Trastornos oculares</b>		
Retinopatía del prematuro	19%	20%
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Enterocolitis necrotizante	6%	7%
<b>Infecciones</b>		
Sepsis	28%	23%
<b>Investigaciones</b>		
Disminución de la función pulmonar*	39%	41%
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Hemorragia intraventricular, total	29%	29%
Hemorragia intraventricular, grados III y IV	12%	11%
Leucomalacia periventricular	8%	7%
Convulsión	2%	1%
Hidrocefalia	1%	<1%
<b>Trastornos respiratorios</b>		
Enfisema intersticial pulmonar	9%	17%
Neumotórax	8%	12%
Hemorragia pulmonar	8%	7%
Complicación del tubo endotraqueal	6%	6%
Acidosis respiratoria **	4%	2%
Apnea	2%	4%
Neumonía	1%	<1%

<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipotensión	2%	2%

\* El término "disminución de la función pulmonar" abarcaba incidencias de caída de la saturación u oxigenación, o aumento de los valores de CO<sub>2</sub>.

\*\* Casi todas las incidencias de acidosis respiratoria ocurrieron en un sitio de estudio.

Los eventos más frecuentes reportados en cualquiera de los grupos de tratamiento fueron conducto arterioso permeable y disminución de la función pulmonar (definida como incidencias de una caída en la saturación u oxigenación, o un aumento en los valores de CO<sub>2</sub> después de la dosificación); Estos eventos ocurrieron con frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento y son complicaciones anticipadas cuando se trata a infantes en peligro.

La sepsis y la neumonía ocurrieron con más frecuencia en los infantes tratados con BLES<sup>®</sup> que en los que recibieron Exosurf<sup>®</sup>. A pesar de esta mayor incidencia de sepsis, la muerte por infecciones fue comparable entre los dos grupos de estudio.

Aunque la incidencia de hemorragia pulmonar fue baja (<1%) dentro de las primeras dos horas después de la administración, se observó que aumentaba al 8% antes del alta de cuidados intensivos. Para el grupo de 750 a 1250 gramos de peso al nacer que recibió BLES<sup>®</sup>, 7 de 32 muertes (22%) se atribuyeron a hemorragia pulmonar.

Hubo una mayor incidencia de acidosis respiratoria después del tratamiento con BLES<sup>®</sup>. Todas las incidencias de acidosis respiratoria ocurrieron dentro de las dos horas posteriores a la dosificación, y casi todas las incidencias posteriores a cualquiera de los surfactantes ocurrieron en un centro de estudio, tal vez debido a una disminución demasiado rápida de la presión y frecuencia ventilatoria con una ventilación minuto disminuida.

Menos infantes que recibieron BLES<sup>®</sup>, desarrollaron enfisema intersticial pulmonar o neumotórax que aquellos que fueron tratados con Exosurf<sup>®</sup>. Esto puede reflejar el aumento de los requisitos ventilatorios de los infantes que recibieron Exosurf<sup>®</sup>. Por tanto, una reducción de la presión ventilatoria después del tratamiento con BLES<sup>®</sup> puede proteger a los infantes de las fugas de aire pulmonar.

La Tabla 3, a continuación, resume los eventos adversos que se informaron que ocurrieron dentro de las dos horas posteriores a la dosis, en  $\geq 1\%$  de los infantes tratados con BLES<sup>®</sup>. La incidencia de estos eventos en infantes tratados con Exosurf<sup>®</sup> se proporciona a modo de comparación.

<b>Tabla 3</b>		
<b>Eventos adversos dentro de las dos horas posteriores a la administración en <math>\geq 1\%</math> de los infantes tratados con BLES<sup>®</sup> o Exosurf<sup>®</sup></b>		
<b>Cuerpo y sistema /Evento</b>	<b>BLES<sup>®</sup> N = 568 (%)</b>	<b>Exosurf<sup>®</sup> N = 565 (%)</b>
<b>Trastornos Cardiacos</b>		
Bradicardia	11%	14%
<b>Investigaciones</b>		
Disminución de la función pulmonar*	39%	41%
<b>Trastorno de Sistema respiratorio</b>		
Complicaciones del tubo endotraqueal	6%	6%
Acidosis respiratoria**	4%	2%
Hemorragia pulmonar	<1%	1%

\* El término "disminución de la función pulmonar" abarcaba incidencias de caída de la saturación u oxigenación, o aumento de los valores de CO<sub>2</sub>.

\*\* Casi todas las incidencias de acidosis respiratoria ocurrieron en un sitio de estudio.

La disminución de la función pulmonar (incidencias informadas de una caída en la saturación u oxigenación, o un aumento en los valores de CO<sub>2</sub>), bradicardia y complicaciones del tubo endotraqueal ocurrieron con la misma frecuencia en cada grupo de tratamiento y se asocian comúnmente con el manejo y tratamiento de infantes prematuros. Como se mencionó anteriormente, la acidosis respiratoria ocurrió, en su mayor parte, en un sitio y puede haberse debido a una monitorización inadecuada de la distensibilidad pulmonar en ese sitio.

Otros eventos adversos que se informaron que ocurrieron dentro de las dos horas posteriores a la administración de BLES<sup>®</sup>, pero con una frecuencia de <1% fueron: acidosis; hipertensión; hipotensión; hipoxia; conducto arterioso permeable; neumonía; neumotórax; y hemorragia pulmonar.

### **Reacciones adversas menos comunes en ensayos clínicos**

Los eventos adversos poco frecuentes que se informaron que ocurrieron en <1% de los infantes tratados con BLES<sup>®</sup> fueron:

- **Sangre y sistema linfático:** trastorno de la coagulación neonatal, ictericia neonatal; trombocitopenia.
- **Trastornos cardíacos:** paro cardíaco; cardiomegalia; corazón pulmonar; miocardiopatía hipertrófica; neumopericardio; edema pulmonar; estenosis de la válvula pulmonar; taquicardia supraventricular.
- **Trastornos endocrinos:** hipercalcemia; hipoglucemia.
- **Trastornos gastrointestinales:** enteritis; hemorragia gastrointestinal; reflujo gastrointestinal; íleo; perforación intestinal; neumoperitoneo.
- **Trastornos generales:** retraso del crecimiento; hipotermia neonatal.
- **Trastornos hepatobiliares:** hepatomegalia.
- **Infecciones e infestaciones:** infecciones diversas distintas de la neumonía.
- **Metabolismo y nutricional:** acidosis; hiperpotasemia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** electroencefalograma anormal; infarto cerebral; encefalopatía; ependimitis; meningitis.
- **Trastornos renales y urinarios:** anuria; hidronefrosis; hidrouréter; nefrocalcinosis.
- **Trastornos respiratorios:** asfixia; displasia broncopulmonar; hipoxia; hipertensión pulmonar.
- **Trastornos de la piel:** celulitis.
- **Trastornos vasculares:** hemorragia; hipertensión.

### **Hallazgos anormales de laboratorio: hematológicos, químicos clínicos y otros datos cuantitativos**

Los valores de laboratorio no se recogieron en los ensayos clínicos. Sin embargo, se informó acidosis respiratoria como evento adverso en el 4% de los infantes que recibieron BLES<sup>®</sup> y el 2% de los que recibieron Exosurf<sup>®</sup> (p<0,05). La acidosis respiratoria se produjo principalmente en un centro de estudio. Se deben controlar estrechamente la distensibilidad pulmonar y la oxigenación, ya que los parámetros de ventilación pueden cambiar rápidamente después de la dosificación (consulte Advertencias y precauciones de uso).

### **Reacciones adversas de ensayos clínicos (pediatría)**

Los eventos adversos asociados con el uso de BLES® en la población pediátrica indicada se describen anteriormente (consulte Reacciones adversas de ensayos clínicos). Los datos de eventos adversos no están disponibles para la población pediátrica > 5 días de edad posnatal.

### **Reacciones adversas posteriores a la comercialización**

En 2018, dos estudios internacionales comunicaron un número de casos de hemorragia pulmonar por encima de la tendencia, incluidos casos de muerte; a pesar de ello, la incidencia sigue siendo inferior a la observada en el ensayo clínico para los pacientes tratados con BLES® (8 %).

Tres infantes en un sitio, a quienes se les administraron alícuotas muy pequeñas de 1 mL a la vez, desarrollaron hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular y/o leucomalacia periventricular, y murieron. Las dosis muy pequeñas pueden haber provocado una distribución desigual del surfactante y una distensibilidad pulmonar desigual. Como se indica en el apartado Precauciones y Advertencias graves, los métodos de alícuotas pequeñas o de goteo lento no son apropiados para la administración de BLES®.

Se les pide a los profesionales de salud y a los pacientes reportar cualquier sospecha de reacción adversa a medicamentos al correo electrónico: [farmacovigilancia.peru@avalon.com.co](mailto:farmacovigilancia.peru@avalon.com.co)

Mediante la comunicación de reacciones adversas usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **4.8 Sobredosis**

No se ha documentado evidencia de sobredosis humana con BLES® (suspensión de surfactante de extracto de lípido bovino). Según los datos en animales, la sobredosis puede provocar una obstrucción aguda de las vías respiratorias.

Para el tratamiento de una sospecha de sobredosis de drogas, comuníquese con su centro regional de control de intoxicaciones.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### **Mecanismo de acción**

La suspensión de surfactante de extracto de lípidos bovinos restaura la actividad surfactante en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria (SDRN), mejorando así el intercambio gaseoso al disminuir la tensión superficial alveolar y promoviendo la distensibilidad pulmonar en el infante con SDRN.

La suspensión de surfactante de extracto de lípidos bovinos es un extracto de surfactante bovino natural que contiene numerosos fosfolípidos, siendo la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPFC por sus siglas en inglés) la más abundante. También incluye proteínas hidrofóbicas asociadas a surfactantes SP-B y SP-C, que facilitan su dispersión. Cuando se administra por vía intratraqueal, BLES® se absorbe rápidamente y forma una monocapa de fosfolípidos activos en la interfaz aire-líquido.

## **Farmacodinamia**

La suspensión de surfactante de extracto de lípidos bovinos puede tener un efecto inmediato sobre la distensibilidad pulmonar, generalmente entre 5 y 30 minutos después del tratamiento con una dosis única. La experiencia clínica con BLES<sup>®</sup> ha demostrado que BLES<sup>®</sup> mejoró significativamente el intercambio de gases y la distensibilidad pulmonar a las 4 horas. La fracción de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) y los requisitos ventilatorios disminuyeron significativamente, y hubo una reducción en la gravedad del SDRN y sus complicaciones asociadas.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **Farmacocinética**

No se ha investigado el destino metabólico de la suspensión de surfactante de extracto lipídico bovino.

## **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

### **5.3.1 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

#### **5.3.1.A Toxicología General**

##### **Toxicidad aguda**

No se han realizado estudios de toxicidad aguda con suspensión de surfactante de extracto lipídico bovino.

##### **Toxicidad a largo plazo**

En un estudio de toxicidad intratraqueal de 17 días, a cuatro grupos de corderos cruzados occidentales machos y hembras se les administró suspensión de surfactante de extracto lipídico bovino o control de vehículo mediante instilación intratraqueal cada dos días para un total de 5 dosis. Otros cuatro hombres y cuatro mujeres no recibieron tratamiento.

Se observó comúnmente disnea durante la dosificación tanto del control del vehículo como de la suspensión de surfactante de extracto lipídico bovino. Dos animales a los que se les administró una suspensión de surfactante de extracto lipídico bovino murieron durante la segunda dosis (Día 3 del estudio) por sobrecarga de volumen aparente (ahogamiento). Se administraron dosis adicionales de suspensión de surfactante de extracto lipídico bovino en alícuotas repartidas sobre varias horas. No se observaron otros signos clínicos adversos farmacológicos, toxicológicos o conductuales consistentes durante el tratamiento con suspensión de surfactante de extracto de lípidos bovinos o del vehículo de control.

Se observó una masa localizada de 2 cm (absceso) cerca de la tráquea de un cordero en el grupo de suspensión de surfactante con extracto lipídico bovino; no se estableció una relación definitiva con el tratamiento. En resumen, la administración intratraqueal de 270 mg/kg de suspensión de surfactante de extracto lipídico bovino en un volumen de 10 mL/kg una vez en días alternos para un total de 5 dosis comenzando entre 24 y 48 horas después del nacimiento no produjo signos distintos o definitivos de toxicidad sistémica.

#### **5.3.1.B Carcinogenicidad**

- No se ha evaluado el potencial carcinogénico de la suspensión de surfactante de extracto de lípidos bovinos.

### 5.3.1.C Genotoxicidad

- No se ha evaluado el potencial genotóxico de la suspensión de surfactante de extracto de lípidos bovinos.

### 5.3.1.D Toxicología reproductiva y del desarrollo

- No se ha evaluado el deterioro del potencial reproductivo para la suspensión de surfactante de extracto de lípidos bovinos.

### 5.3.1.E Estudios Especiales de Toxicología

- No se han realizado estudios en animales que evalúen la inmunotoxicidad de la suspensión de surfactante de extracto de lípidos bovinos.

## 6 DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Excipientes:

Solución salina para irrigación (Cloruro de sodio 0.9%)....635 µL

Cloruro de calcio (CaCl<sub>2</sub>).....159 µg

Agua estéril para irrigación.....308 µL

BLES® no contiene conservantes.

### 6.2 Incompatibilidades

No se ha descrito.

### 6.3 Vida útil

BLES® (suspensión de surfactante de extracto de lípidos bovinos) tiene una caducidad de 3 años si se conserva congelado a menos de -10°C. No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. BLES® también puede conservarse refrigerado a 2-8°C hasta 10 meses.

### 6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

BLES® (suspensión de surfactante de extracto de lípidos bovinos) tiene una vida útil de 36 meses cuando se almacena congelado a menos de -10° C. No lo utilice una vez que pase la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Guarde los viales en cajas de cartón hasta que estén listos para su uso. El producto congelado puede tener dos excursiones a 2°–8°C durante un máximo combinado de dos semanas.

Alternativamente, BLES® se puede almacenar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C) al recibirlo, por hasta 10 meses. Anotar la nueva fecha de caducidad de hasta 10 meses desde el día de su recepción en el espacio previsto en el etiquetado del vial. Los viales refrigerados no deben devolverse al congelador.

Un vial sin abrir calentado a temperatura ambiente durante menos de 6 horas puede devolverse a su condición de almacenamiento anterior un máximo de 2 veces. En el espacio provisto en la etiqueta del vial, registre la cantidad de veces que el vial se ha calentado y se ha devuelto a su almacenamiento.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Caja de cartón con 1 y 10 viales de vidrio tipo I incoloro por 3 mL y 5 mL.

## **6.6 Precauciones especiales para la eliminación de desechos**

No existen consideraciones especiales para la eliminación de BLES®.

## **7 FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2025

BLES Biochemicals Inc.  
60 Pacific Court, Unit 8  
London, Ontario, Canada N5V 3K4  
[www.blesbiochem.com](http://www.blesbiochem.com)