

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrSURVANTA®**

béactant, suspension intratrachéale

100 mg de phospholipides/4 mL et 200 mg de phospholipides/8 mL

Surfactant pulmonaire (bovin) (code ATC : R07AA02)

Corporation AbbVie  
8401, route Transcanadienne  
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :  
29 janvier 1993  
Date de révision :  
4 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247544

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose omise.....	12
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>12</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ....</b>	<b>12</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>13</b>
7.1 Populations particulières .....	15
7.1.1 Femmes enceintes .....	15
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	15
7.1.3 Enfants .....	15
7.1.4 Personnes âgées .....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	16
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	20

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	20
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	20
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>20</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3	Interactions médicament-comportement.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament .....	20
9.5	Interactions médicament-aliment .....	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	20
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	20
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
10.1	Mode d'action.....	21
10.2	Pharmacodynamie .....	21
10.3	Pharmacocinétique.....	21
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>22</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>	<b>23</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>24</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>24</b>
14.1	Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques .....	24
14.2	Résultats des études .....	27
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	28
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>28</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>28</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

SURVANTA (béreactant, suspension intratrachéale) est indiqué pour :

- le traitement préventif (prophylaxie) et
- le traitement (de secours) des prématurés qui présentent un syndrome de détresse respiratoire (SDR — maladie des membranes hyalines).

#### **Traitement préventif**

Traitement prophylactique des nourrissons à risque de syndrome de détresse respiratoire ou présentant des signes d'immaturation pulmonaire.

Chez les prématurés pesant moins de 1 250 g à la naissance ou présentant des signes de déficit en surfactant, instiller SURVANTA le plus tôt possible, aussitôt qu'une voie aérienne a été ouverte, de préférence dans les 15 minutes qui suivent la naissance.

#### **Traitement de secours**

Traitement de secours des nourrissons qui présentent effectivement un syndrome de détresse respiratoire.

Pour traiter les nourrissons chez qui le syndrome de détresse respiratoire est confirmé par une radiographie et qui ont besoin d'une ventilation assistée, administrer SURVANTA le plus tôt possible, aussitôt qu'une voie aérienne a été ouverte, de préférence dans les 8 heures qui suivent la naissance.

SURVANTA réduit de façon significative l'apparition du syndrome de détresse respiratoire, la mortalité qui s'ensuit et les complications attribuables à une fuite d'air pulmonaire.

On n'a pas effectué d'études comparatives pour évaluer les effets de l'utilisation de SURVANTA chez les nourrissons pesant moins de 600 g ou plus de 1 750 g à la naissance. Il n'y a pas eu d'études comparatives portant sur l'utilisation de SURVANTA en association avec des traitements expérimentaux du syndrome de détresse respiratoire (par exemple, ventilation à haute fréquence ou oxygénation extracorporelle).

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (nouveau-nés prématurés) :** D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de SURVANTA ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (voir Erreur ! Source du renvoi introuvable. **INDICATIONS**).

#### **1.2 Personnes âgées**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

On ne connaît pas de contre-indications au traitement par SURVANTA.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- Administrer en milieu hospitalier sous supervision très étroite.
- SURVANTA peut avoir un effet rapide sur l'oxygénation et la compliance pulmonaire. Par conséquent, il est impératif d'effectuer une surveillance fréquente et étroite des signes cliniques et de l'oxygénation générale pour éviter l'hyperoxie.
- Des épisodes transitoires de bradycardie et de désaturation en oxygène peuvent survenir durant l'administration.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

##### **Pour administration intratrachéale seulement.**

SURVANTA doit être administré sous la surveillance ou par des professionnels de la santé ayant l'expérience dans le domaine de l'intubation, de l'utilisation des respirateurs et des soins généraux aux prématurés.

**On a signalé des épisodes transitoires de bradycardie et de désaturation en oxygène pendant l'administration (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Dans un tel cas, cesser l'administration de SURVANTA et prendre les mesures appropriées pour soulager les symptômes. Après stabilisation de l'état du patient, reprendre l'administration de SURVANTA.**

L'oxygénation peut s'améliorer considérablement dans les minutes qui suivent l'administration de SURVANTA. Par conséquent, il est impératif d'effectuer une surveillance fréquente et étroite des signes cliniques et de l'oxygénation générale pour éviter l'hyperoxie.

Il est recommandé de consulter le matériel d'information audiovisuel décrivant la posologie de SURVANTA et sa méthode d'administration avant de l'utiliser. On peut obtenir ce matériel sur demande.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

**On ne possède aucune donnée sur les effets de SURVANTA administré à des doses différentes de 100 mg de phospholipides/kg, à raison de plus de 4 doses, à des intervalles inférieurs à 6 heures ou encore plus de 48 heures après la naissance du nourrisson.**

Une dose de SURVANTA correspond à 100 mg de phospholipides/kg de poids à la naissance (4 mL/kg). Le Tableau posologique de SURVANTA (**Tableau 1**) indique la dose totale correspondant à différents poids à la naissance.

**Tableau 1 – Tableau posologique de SURVANTA**

Poids (g)	Dose totale (mL)	Poids (g)	Dose totale (mL)
600 à 650	2,6	1 301 à 1 350	5,4
651 à 700	2,8	1 351 à 1 400	5,6
701 à 750	3,0	1 401 à 1 450	5,8
751 à 800	3,2	1 451 à 1 500	6,0
801 à 850	3,4	1 501 à 1 550	6,2
851 à 900	3,6	1 551 à 1 600	6,4
901 à 950	3,8	1 601 à 1 650	6,6
951 à 1 000	4,0	1 651 à 1 700	6,8
1 001 à 1 050	4,2	1 701 à 1 750	7,0
1 051 à 1 100	4,4	1 751 à 1 800	7,2*
1 101 à 1 150	4,6	1 801 à 1 850	7,4*
1 151 à 1 200	4,8	1 851 à 1 900	7,6*
1 201 à 1 250	5,0	1 901 à 1 950	7,8*
1 251 à 1 300	5,2	1 951 à 2 000	8,0*

\* Doses suggérées d'après une expérience clinique limitée acquise au cours d'études non comparatives

On peut administrer 4 doses de SURVANTA dans les 48 premières heures de la vie. On ne doit pas donner les doses à moins de 6 heures d'intervalle.

### 4.3 Reconstitution

Sans objet.

### 4.4 Administration

#### Mode d'emploi

Avant de l'instiller, on doit vérifier si SURVANTA n'a pas changé de couleur. SURVANTA est un produit opaque dont la couleur varie du blanc cassé au brun pâle.

Si un dépôt s'est formé pendant la conservation, faire tourner doucement le flacon (ne pas le secouer) pour disperser la préparation de nouveau. Il peut se produire un peu de mousse à la surface pendant la manipulation. Ce phénomène est inhérent à la nature du produit. SURVANTA ne nécessite pas de sonification avant d'être utilisé.

On doit conserver SURVANTA au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Avant de l'instiller, il faut réchauffer SURVANTA en le laissant à la température ambiante pendant au moins 20 minutes ou en le tenant dans la main pendant au moins 8 minutes.

Il ne faut pas réchauffer le produit par des méthodes artificielles. Dans le cas d'une dose préventive, il faut commencer à préparer SURVANTA avant la naissance du nourrisson.

Les flacons de SURVANTA non ouverts qui ont été réchauffés à la température ambiante peuvent être remis au réfrigérateur dans les 24 heures qui suivent leur sortie du réfrigérateur, en vue d'une utilisation future. Il ne faut pas réfrigérer plus d'une fois les flacons de SURVANTA qui ont été réchauffés. On ne doit pas introduire d'aiguille dans un flacon uniservice de SURVANTA plus d'une fois. Jeter tout flacon ouvert ainsi que le reste du produit.

## **Méthodes d'administration**

### Généralités

SURVANTA s'administre par voie intratrachéale. On peut l'instiller par un cathéter de calibre 5F percé à une extrémité que l'on introduit dans la sonde endotrachéale du nourrisson, en débranchant momentanément la sonde endotrachéale du respirateur OU en insérant le cathéter par une valve d'aspiration pour nouveau-nés sans débrancher la sonde endotrachéale du respirateur; on peut également instiller le produit dans la deuxième lumière d'une sonde d'intubation endotrachéale à double lumière.

Si le médicament est instillé par un cathéter percé à une extrémité, on doit raccourcir le cathéter de sorte que l'extrémité du cathéter dépasse légèrement l'extrémité de la sonde endotrachéale, au-dessus de l'éperon trachéal du nourrisson. SURVANTA ne doit pas être instillé dans une grosse bronche.

Afin d'assurer une distribution homogène de SURVANTA dans les poumons, chaque dose est divisée en plusieurs fractions. Chaque dose peut être administrée en 2 demi-doses ou en 4 quarts de dose. Chaque fraction de dose est administrée en plaçant le nourrisson dans une position différente.

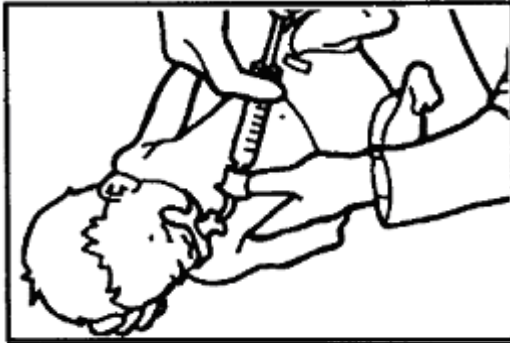
Pour administrer SURVANTA en 2 demi-doses, les positions recommandées sont les suivantes :

- Tête et corps tournés à environ 45 ° vers la droite
- Tête et corps tournés à environ 45 ° vers la gauche

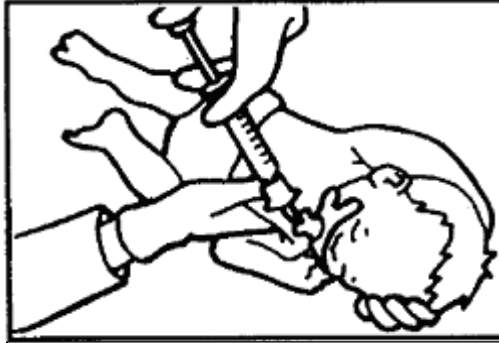
Pour administrer SURVANTA en 4 quarts de dose, les positions recommandées sont les suivantes :

- Tête et corps inclinés vers le bas (de 5 à 10 °) et tournés vers la droite
- Tête et corps inclinés vers le bas (de 5 à 10 °) et tournés vers la gauche
- Tête et corps relevés (de 5 à 10 °) et tournés vers la droite
- Tête et corps relevés (de 5 à 10 °) et tournés vers la gauche

Voici les positions recommandées pour l'administration de 4 quarts de dose :



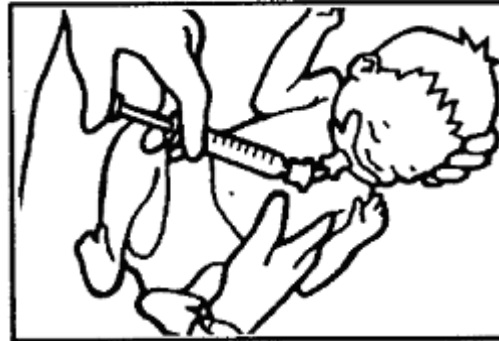
**1. Tête et corps inclinés vers le bas et tournés vers la droite**



**2. Tête et corps inclinés vers le bas et tournés vers la gauche**



**3. Tête et corps relevés et tournés vers la droite**



**4. Tête et corps relevés et tournés vers la gauche**

Il est plus facile d'instiller le produit si une personne se charge de l'administration proprement dite pendant qu'une autre tient le nourrisson et effectue la surveillance.

Les différentes méthodes d'administration de SURVANTA ont fait l'objet d'études cliniques. Au cours des études comparatives (6 études de doses uniques et 4 études de doses multiples) qui ont permis d'établir l'innocuité et l'efficacité du produit, SURVANTA a été instillé par un cathéter inséré dans la sonde endotrachéale en débranchant momentanément la sonde endotrachéale du respirateur. Chaque dose a été fractionnée en 4 quarts de dose, comme il a été décrit précédemment.

Cette méthode d'administration de SURVANTA a été comparée à 2 autres méthodes dans le cadre d'une étude multicentrique à répartition aléatoire menée chez 299 nourrissons dont le poids était d'au moins 600 g, qui souffraient d'un syndrome de détresse respiratoire exigeant une ventilation assistée. Voici les autres méthodes évaluées :

- Deux demi-doses administrées par un cathéter inséré dans la sonde endotrachéale, cette dernière étant momentanément débranchée du respirateur. Les demi-doses étaient administrées dans les 2 positions décrites ci-dessus.
- Deux demi-doses administrées par un cathéter inséré dans la sonde endotrachéale par une valve d'aspiration pour nouveau-nés sans débrancher la sonde endotrachéale du respirateur. Les demi-doses étaient administrées dans les 2 positions décrites ci-dessus.



On n'a noté aucune différence significative entre les 3 groupes en ce qui concerne les valeurs moyennes de la fraction d'oxygène inspirée ( $FiO_2$ ), du rapport pression alvéolaire/artérielle d'oxygène ( $a/APO_2$ ) ou de la pression moyenne des voies aériennes (PMVA) à 72 heures ou l'incidence des fuites d'air pulmonaire, d'emphysème interstitiel pulmonaire, de la persistance du canal artériel ou de la mortalité à 72 heures.

L'administration de SURVANTA à l'aide d'une sonde endotrachéale à double lumière donne le même résultat sur le plan fonctionnel que l'utilisation d'une valve d'aspiration pour nouveau-nés, c'est-à-dire l'administration de SURVANTA à l'extrémité distale de la sonde endotrachéale sans interruption de la ventilation assistée. Si un nourrisson est déjà intubé au moyen d'une sonde endotrachéale à simple lumière, on ne doit pas insérer une sonde endotrachéale à double lumière seulement pour l'administration de SURVANTA.

## **Première dose**

### Instillation par un cathéter percé à une extrémité

Déterminer la dose totale de SURVANTA en utilisant le Tableau posologique de SURVANTA (**Tableau 1**) d'après le poids du nourrisson à la naissance. Prélever lentement le contenu total du flacon avec une seringue en plastique et une aiguille de gros calibre (d'au moins 20). Ne pas filtrer SURVANTA et éviter de le secouer.

Fixer à la seringue le cathéter de calibre 5F prémesuré et percé à son extrémité. Remplir le cathéter de SURVANTA. Jeter tout excès de SURVANTA par l'intermédiaire du cathéter de façon qu'il ne reste dans la seringue que la dose totale à instiller.

Avant d'instiller SURVANTA, s'assurer que la sonde endotrachéale est bien placée et perméable. Si le professionnel de la santé le désire, on peut procéder à l'aspiration de la sonde endotrachéale avant d'instiller SURVANTA. Il faut laisser l'état du nourrisson se stabiliser avant de procéder à l'administration.

### Première fraction de dose — traitement préventif

Pour le traitement préventif, peser le nourrisson, lui faire une intubation et stabiliser son état. Administrer la dose aussitôt que possible après la naissance, de préférence dans les 15 minutes qui suivent. Placer le nourrisson dans la position appropriée et injecter doucement la première fraction de dose par l'intermédiaire du cathéter, en 2 à 3 secondes.

Après l'administration de la première fraction de dose, retirer le cathéter de la sonde endotrachéale.

Ventiler à une fréquence de 60 respirations/minute, à l'aide d'un insufflateur manuel fournissant suffisamment d'oxygène pour éviter la cyanose et ayant une pression positive suffisante pour permettre des échanges d'air et une excursion de la paroi thoracique appropriés.

### Première fraction de dose — traitement de secours

Pour le traitement de secours, il faut donner la première dose aussitôt que possible après que le nourrisson a été placé sous respirateur pour la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire. Dans les études cliniques, immédiatement avant l'administration de la première fraction de dose, on a

réglé le respirateur du nourrisson de la façon suivante : fréquence de 60 respirations/minute, temps d'inspiration de 0,5 seconde et FiO<sub>2</sub> de 1,0.

Placer le nourrisson dans la position appropriée et injecter doucement la première fraction de dose par l'intermédiaire du cathéter, en 2 à 3 secondes. Après l'administration de la première fraction de dose, retirer le cathéter de la sonde endotrachéale. Remettre le nourrisson sous respirateur.

#### Autres fractions de dose — traitement préventif et traitement de secours

Pour l'un ou l'autre traitement, ventiler le nourrisson pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que son état soit stable. Le placer dans la position appropriée pour lui instiller la fraction de dose suivante.

Instiller les autres fractions de dose en utilisant la même méthode. Après chaque instillation, retirer le cathéter et ventiler le nourrisson pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que son état soit stable. Après l'instillation de la dernière fraction de dose, retirer le cathéter sans le purger.

Ne pas effectuer d'aspiration des voies aériennes pendant l'heure suivant l'administration de SURVANTA, sauf en présence de signes d'obstruction importante.

Lorsque l'administration est terminée, reprendre la ventilation et les soins cliniques habituels.

#### Instillation par la deuxième lumière d'une sonde endotrachéale à double lumière

S'assurer que le nourrisson est intubé avec une sonde endotrachéale à double lumière de calibre approprié. Déterminer la dose totale de SURVANTA en utilisant le Tableau posologique de SURVANTA (**Tableau 1**) d'après le poids du nourrisson à la naissance. Prélever lentement la dose totale du flacon avec une seringue en plastique et une aiguille de gros calibre (d'au moins 20). Ne pas filtrer SURVANTA et éviter de le secouer.

Avant d'instiller SURVANTA, s'assurer que la sonde endotrachéale est bien placée et perméable. Si le professionnel de la santé le désire, on peut procéder à l'aspiration de la sonde endotrachéale avant d'instiller SURVANTA. Il faut laisser l'état du nourrisson se stabiliser avant de procéder à l'administration.

#### Première fraction de dose — traitement préventif

Pour le traitement préventif, peser le nourrisson, lui faire une intubation et stabiliser son état. Administrer la dose aussitôt que possible après la naissance, de préférence dans les 15 minutes qui suivent. Fixer la seringue renfermant SURVANTA à la deuxième lumière. Placer le nourrisson dans la position appropriée et injecter doucement la première fraction de dose par l'intermédiaire de la deuxième lumière, en 2 à 3 secondes, sans interrompre la ventilation. En cas de ventilation manuelle, ventiler à une fréquence de 60 respirations/minute, à l'aide d'un insufflateur manuel fournissant suffisamment d'oxygène pour éviter la cyanose, et ayant une pression positive suffisante pour permettre des échanges d'air et une excursion de la paroi thoracique appropriés.

#### Première fraction de dose — traitement de secours

Pour le traitement de secours, il faut donner la première dose aussitôt que possible après que le nourrisson a été placé sous respirateur pour la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire. Immédiatement avant l'administration de la première fraction de dose, régler le respirateur du

nourrisson de la façon suivante : fréquence de 60 respirations/minute, temps d'inspiration de 0,5 seconde et FiO<sub>2</sub> de 1,0.

Placer le nourrisson dans la position appropriée et injecter doucement la première fraction de dose par l'intermédiaire de la deuxième lumière, en 2 à 3 secondes, sans interrompre la ventilation assistée.

#### Autres fractions de dose — traitement préventif et traitement de secours

Pour l'un ou l'autre traitement, ventiler le nourrisson pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que son état soit stable. Le placer dans la position appropriée pour lui instiller la fraction de dose suivante.

Instiller les autres fractions de dose en utilisant la même méthode. Après chaque instillation, ventiler le nourrisson pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que son état soit stable. Après l'instillation de la dernière fraction de dose, retirer la seringue de la deuxième lumière, injecter 0,5 mL d'air afin de purger la deuxième lumière et apposer un bouchon sur cette dernière.

Lorsque l'administration est terminée, reprendre la ventilation et les soins cliniques habituels.

#### **Doses supplémentaires**

Le besoin de doses supplémentaires de SURVANTA est déterminé par la persistance de signes de détresse respiratoire.

- Administrer une dose supplémentaire (attendre au moins 6 heures depuis la dernière dose), si le nourrisson demeure intubé et s'il doit respirer de l'air dont la teneur en oxygène est d'au moins 30 % pour que la pression partielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>) demeure égale ou inférieure à 80 torr. Dans des études cliniques comparatives, 60 % des patients (traitement préventif) et 79 % des patients (traitement de secours) ont eu besoin de plus de 1 dose de SURVANTA; 34,8 % des patients du premier groupe et 52,2 % de ceux du second groupe ont eu besoin de 4 doses.
- Il faut confirmer par radiographie la présence d'un syndrome de détresse respiratoire avant d'instiller des doses supplémentaires à un nourrisson qui a reçu un traitement préventif.

La posologie de SURVANTA pour chaque dose supplémentaire est également de 100 mg de phospholipides/kg et est fondée sur le poids du nourrisson à la naissance. Il ne faut pas reposer le nourrisson pour déterminer la dose de SURVANTA. Utiliser le Tableau posologique de SURVANTA (**Tableau 1**) pour déterminer la dose totale.

Préparer SURVANTA et placer le nourrisson de la façon décrite précédemment pour lui instiller chaque fraction de dose. Après l'instillation de chaque fraction de dose, retirer de la sonde endotrachéale le cathéter ayant servi à l'administration et ventiler le nourrisson pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que son état soit stable.

Dans les études cliniques, les réglages des respirateurs utilisés pour administrer des doses supplémentaires étaient différents de ceux qui ont été utilisés à la première dose. Aux doses supplémentaires, on a augmenté la FiO<sub>2</sub> de 0,20 ou d'une quantité suffisante pour prévenir la cyanose. Le respirateur fonctionnait à une fréquence de 30 respirations/minute, le temps d'inspiration étant inférieur à 1,0 seconde. Si la fréquence respiratoire avant le traitement était égale ou supérieure à 30, il n'a pas été changé pendant l'instillation de SURVANTA.

Il ne faut pas utiliser d'insufflateur manuel pour administrer les doses supplémentaires. Pendant l'administration, les réglages du respirateur peuvent être changés au gré du professionnel de la santé pour maintenir une oxygénation et une ventilation appropriées.

Lorsque l'administration est terminée, reprendre la ventilation et les soins cliniques habituels.

#### Précautions à prendre pendant l'administration

Si un nourrisson souffre de bradycardie ou de désaturation en oxygène pendant l'administration, interrompre cette dernière et prendre les mesures appropriées pour soulager les symptômes. Lorsque l'état du nourrisson est stable, reprendre l'administration.

Après l'administration de SURVANTA, on peut entendre de façon transitoire des râles et des bruits de respiration humide. Il faut procéder à une aspiration endotrachéale ou prendre d'autres mesures en présence de signes évidents d'obstruction des voies aériennes.

#### **4.5 Dose omise**

Sans objet.

### **5 SURDOSAGE**

On n'a pas rapporté de cas de surdosage avec SURVANTA. D'après les résultats des études effectuées sur les animaux, le surdosage peut causer une obstruction aiguë des voies aériennes. Le traitement devrait être symptomatique et de soutien.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

### **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

SURVANTA est offert en flacons de verre uniservices contenant 4 mL ou 8 mL de SURVANTA.

Flacon de 4 mL : Un millilitre contient 25 mg de phospholipides (100 mg de phospholipides/4 mL) en suspension dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Flacon de 8 mL : Un millilitre contient 25 mg de phospholipides (200 mg de phospholipides/8 mL) en suspension dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

La préparation se présente sous forme de liquide opaque de couleur blanc cassé à brun pâle.

#### **Composition**

SURVANTA est un surfactant pulmonaire stérile non pyrogène et un extrait naturel de poumons de bovins. Il est additionné de 3 dérivés synthétiques de lipides, soit le palmitate de colfoscériel (dipalmitoylphosphatidylcholine), l'acide palmitique et la tripalmitine. Ces lipides sont ajoutés pour standardiser la composition et imiter les propriétés du surfactant pulmonaire naturel qui sont de réduire la tension superficielle. La composition ainsi obtenue procure une concentration moyenne de 25 mg de phospholipides/mL et moins de 1,0 mg de protéines/mL.

**Tableau 2 – Composition de SURVANTA par classe de produits chimiques**

Composition	Quantité (mg/mL)
Phospholipides totaux	25
Phosphatidylcholine disaturée	11,0 à 15,5
Triglycérides	0,5 à 1,75
Acides gras libres	1,4 à 3,5
Protéines	0,1 à 0,4
Chlorure de sodium	9,0

### Description

SURVANTA a été stérilisé à la chaleur et ne renferme pas d'agents de conservation. Son contenu protéinique comprend 2 protéines hydrophobes associées au surfactant, de faible poids moléculaire, connues sous le nom de SP-B et de SP-C. Il ne contient pas la protéine hydrophile associée au surfactant, de poids moléculaire élevé, connue sous le nom de SP-A.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

### Généralités

SURVANTA est destiné à l'usage intratrachéal seulement (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On ne possède aucune donnée sur les effets de SURVANTA administré à des doses différentes de 100 mg de phospholipides/kg, à raison de plus de 4 doses, à des intervalles inférieurs à 6 heures ou encore plus de 48 heures après la naissance du nourrisson.

L'utilisation de SURVANTA doit être limitée au milieu hospitalier où la surveillance est très étroite et où des professionnels de la santé ayant l'expérience dans le domaine de l'intubation, de l'utilisation des respirateurs et des soins généraux aux prématurés sont immédiatement disponibles. On doit surveiller étroitement les signes cliniques de tous les nourrissons avant, pendant et après l'administration de SURVANTA. On doit également surveiller fréquemment le taux d'oxygène et de dioxyde de carbone dans la grande circulation en effectuant des mesures par voie artérielle ou transcutanée chez les nourrissons qui reçoivent SURVANTA.

On a signalé des épisodes transitoires de bradycardie et de désaturation en oxygène pendant l'administration (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**). Dans un tel cas, cesser l'administration de SURVANTA et prendre les mesures appropriées pour soulager les symptômes. Après stabilisation de l'état du patient, reprendre l'administration de SURVANTA.

On n'a pas effectué d'études comparatives pour évaluer les effets de l'utilisation de SURVANTA chez les nourrissons pesant moins de 600 g ou plus de 1 750 g à la naissance. Il n'y a pas eu d'études comparatives portant sur l'utilisation de SURVANTA en association avec des traitements expérimentaux du syndrome de détresse respiratoire (par exemple, ventilation à haute fréquence ou oxygénation extracorporelle).

### **Hémorragies intracrâniennes**

Dans une des études de doses uniques portant sur le traitement de secours et une des études de doses multiples portant sur le traitement préventif, le taux d'hémorragies intracrâniennes a été significativement plus élevé chez les nourrissons à qui l'on avait administré SURVANTA que chez les nourrissons témoins (63,3 % vs 30,8 %,  $p = 0,001$  et 48,8 % vs 34,2 %,  $p = 0,047$ , respectivement). Toutefois, les données groupées de toutes les études comparatives n'ont révélé aucune différence dans la survenue d'hémorragies intracrâniennes entre les groupes de traitement.

### **Cancérogénèse et mutagenèse**

Les études de mutagenèse ont donné des résultats négatifs. On n'a pas fait d'études de cancérogénèse avec SURVANTA.

### **Système immunitaire**

Dans les études cliniques, on a noté une augmentation de la probabilité de survenue d'un état septique nosocomial après le traitement chez les nourrissons ayant reçu SURVANTA (voir **Tableau 4**). Cette augmentation du risque n'a pas été associée à une augmentation de la mortalité chez les nourrissons.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

On doit surveiller étroitement les signes cliniques de tous les nourrissons avant, pendant et après l'administration de SURVANTA. On doit également surveiller fréquemment le taux d'oxygène et de dioxyde de carbone dans la grande circulation en effectuant des mesures par voie artérielle ou transcutanée chez les nourrissons qui reçoivent SURVANTA.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

- **Fertilité**

On a administré à des rats nouveau-nés pendant 5 jours du béreactant par voie sous-cutanée à raison d'une dose pouvant aller jusqu'à 500 mg de phospholipides/kg/jour, soit environ le tiers de la dose administrée au prématuré fondée sur la surface corporelle exprimée en mg/m<sup>2</sup>/jour. Ces rats une fois adultes se sont reproduits normalement, et aucun effet indésirable n'a été observé chez les rejetons.

### **Appareil respiratoire**

#### ***Obstruction de la sonde endotrachéale causée par des bouchons muqueux***

Quand la ventilation devient notablement plus difficile pendant ou peu après l'administration, il faut vérifier si un bouchon muqueux ne s'est pas formé dans la sonde endotrachéale; le risque de formation de tels bouchons muqueux est plus grand dans les cas où il y a beaucoup de sécrétions pulmonaires avant l'administration du médicament. Ce risque peut être réduit en aspirant les sécrétions avant le traitement, et ce, chez tous les nourrissons. Si l'on pense qu'un bouchon muqueux s'est formé et si l'aspiration ne permet pas de rétablir la perméabilité de la sonde, il faut remplacer cette dernière sans tarder. Dans des études portant sur l'administration de doses multiples de SURVANTA, on a signalé 4 cas d'obstruction de la sonde endotrachéale sur 1 691 doses (0,2 %).

### **Oxygénation**

SURVANTA peut avoir un effet rapide sur l'oxygénation et la compliance pulmonaire. Chez certains nourrissons, l'hyperoxie peut survenir dans les minutes qui suivent l'administration de SURVANTA. S'il y a hyperoxie et si le taux de saturation en oxygène, mesuré par voie transcutanée, est supérieur à 95 %,

il faut réduire la fraction d'oxygène inspirée (FiO<sub>2</sub>) jusqu'à ce que le taux de saturation se situe entre 90 et 95 %. Si l'augmentation de l'expansion du thorax semble excessive, il faut réduire immédiatement les pressions inspiratoires maximales du respirateur, sinon on peut causer une distension exagérée des poumons et une fuite d'air pulmonaire mortelle.

Les complications le plus souvent signalées dans les études cliniques ont été l'hyperoxie, la cyanose et le reflux dans la sonde endotrachéale, en plus de la bradycardie et d'une diminution de la saturation en oxygène. En cas de reflux, il faut interrompre l'administration du médicament et, au besoin, augmenter de 4 à 5 cm d'H<sub>2</sub>O la pression inspiratoire maximale du respirateur, jusqu'à ce que la sonde endotrachéale soit à nouveau perméable.

### **Rôles**

Après l'administration, on peut entendre de façon transitoire des râles et des bruits de respiration humide. Il faut procéder à une aspiration endotrachéale ou prendre d'autres mesures en présence de signes évidents d'obstruction des voies aériennes.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Sans objet.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Sans objet.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (nouveau-nés prématurés)** : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de SURVANTA ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Sans objet.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents étaient associés à l'administration du produit.

Au cours des études cliniques comparatives de doses multiples, chaque dose de SURVANTA a été divisée en 4 quarts de dose. Chaque quart de dose a été instillé par un cathéter inséré dans la sonde endotrachéale en débranchant momentanément la sonde endotrachéale du respirateur.

Une bradycardie transitoire est apparue avec 11,9 % des doses, et la désaturation en oxygène, avec 9,8 % des doses. Les autres réactions observées pendant l'administration sont survenues avec moins de 1 % des doses et comprenaient notamment, reflux dans la sonde endotrachéale, pâleur, vasoconstriction, hypotension, obstruction de la sonde endotrachéale, hypertension, hypocapnie, hypercapnie et apnée. Aucun décès n'est survenu durant l'administration, et toutes les réactions ont

cédé au traitement symptomatique.

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le **Tableau 3** résume tous les effets indésirables signalés durant les études cliniques comparatives.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les traitements quant au type ou au nombre d'effets indésirables signalés.



**Tableau 3 – Nombre de nourrissons ayant présenté des effets indésirables (dans toutes les études comparatives)\***

Appareil ou système/Effet indésirable	SURVANTA		Placebo (air)	
	N = 840	%	N = 851	%
<b>Au moins 1 effet indésirable</b>	49	5,8	40	4,7
<b>Troubles cardiovasculaires</b>				
Autres	7	0,8	9	1,0
Thrombose aortique	3	0,4	0	0,0
Hypotension	3	0,4	0	0,0
Bradycardie	2	0,2	1	0,1
<b>Troubles du système nerveux central</b>				
Convulsions	6	0,7	6	0,7
Autres	0	0,0	1	0,1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Autres	4	0,5	5	0,6
Perforations intestinales	2	0,2	5	0,6
Volvulus	2	0,2	0	0,0
<b>Troubles du système hématopoïétique</b>				
Coagulopathie	2	0,2	0	0,0
Autres	0	0	3	0,4
<b>Troubles rénaux</b>				
Insuffisance rénale	2	0,2	2	0,2
Autres	2	0,2	1	0,1
<b>Troubles respiratoires</b>				
Baisse de l'oxygénation	9	1,1	3	0,4
Hémorragie pulmonaire N = 225 avec SURVANTA N = 238 avec le placebo (air)	2	0,9	1	0,4
Problèmes avec la sonde endotrachéale	4	0,5	1	0,1
Autres	4	0,5	3	0,4
Sang provenant de la sonde endotrachéale	3	0,4	0	0,0

Appareil ou système/Effet indésirable	SURVANTA		Placebo (air)	
	N = 840	%	N = 851	%
<b>Troubles généraux</b>				
État septique	2	0,2	1	0,1
Autres	2	0,2	3	0,4
<b>Autres effets indésirables</b>	3	0,4	3	0,4

\* (Effets dont l'incidence est  $\geq 0,2$  %)

Dans une étude clinique, on a comparé ce schéma d'administration de quarts de doses au même type de schéma faisant appel à 2 demi-doses et à un autre type de schéma faisant appel à 2 demi-doses administrées sans interruption de la ventilation par un cathéter inséré dans la sonde endotrachéale par une valve d'aspiration pour nouveau-nés. À l'administration de la première dose, il s'est produit significativement moins de reflux dans la sonde endotrachéale dans le groupe qui recevait le schéma d'administration de quarts de doses ( $p = 0,007$ ) que dans le groupe sans interruption de la ventilation, et il s'est produit significativement moins de désaturation en oxygène dans le groupe sans interruption de la ventilation ( $p = 0,008$ ) que dans l'autre groupe qui recevait 2 demi-doses. Aucune différence entre ces incidents n'a pu être observée après l'administration des doses ultérieures, et il ne s'est produit aucune différence dans la fréquence cardiaque après chacune des doses (voir **4.4 Administration**).

Les études comparatives ont permis d'évaluer la présence des maladies concomitantes courantes chez les prématurés. Les taux calculés pour toutes les études comparatives figurent au **Tableau 4**.

**Tableau 4 – Pourcentage des nourrissons présentant une maladie concomitante**

	SURVANTA (%)	Groupe témoin (%)
Persistence du canal artériel	46,9	47,1
Hémorragie intracrânienne	48,1	45,2
Hémorragie intracrânienne grave	24,1	23,3
Fuites d'air pulmonaire	10,9	24,7*
Emphysème pulmonaire interstitiel	20,2	38,4*
Entérocolite nécrosante	6,1	5,3
Apnée	65,4	59,6
Apnée grave	46,1	42,5

	<b>SURVANTA (%)</b>	<b>Groupe témoin (%)</b>
État septique après traitement	20,7	16,1**
Infection après traitement	10,2	9,1
Hémorragie pulmonaire	7,2	5,3

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,05$

Dans une des études de doses uniques portant sur le traitement de secours et une des études de doses multiples portant sur le traitement préventif, le taux d'hémorragies intracrâniennes était significativement plus élevé chez les nourrissons à qui l'on a administré SURVANTA que chez les nourrissons témoins (63,3 % vs 30,8 %,  $p = 0,001$  et 48,8 % vs 34,2 %,  $p = 0,047$ , respectivement). Toutefois, les données groupées de toutes les études comparatives n'ont révélé aucune différence dans la survenue d'hémorragies intracrâniennes entre les groupes de traitement.

### **Examens de suivi**

À ce jour, aucune complication ni séquelle à long terme n'a été associée au traitement par SURVANTA.

### **Études de doses uniques**

Des évaluations de suivi portant sur 232 nourrissons (dont 115 avaient été traités) de 6 mois (âge ajusté) n'ont pas permis de constater de différences cliniques importantes entre les groupes en ce qui a trait aux séquelles pulmonaires et neurologiques, à l'incidence ou à la gravité des rétinopathies de la prématurité, aux nouvelles hospitalisations, à la croissance ou aux manifestations allergiques.

### **Études de doses multiples**

On a effectué des évaluations de suivi portant sur 631 nourrissons (dont 345 avaient été traités) de 6 mois (âge ajusté) sur un groupe de 916 nourrissons ayant survécu. On a constaté significativement moins de cas de paralysie cérébrale et de besoin d'oxygénation d'appoint chez les nourrissons ayant reçu SURVANTA que chez les nourrissons témoins. Les cas de respiration sifflante au moment de l'examen étaient plus nombreux chez les nourrissons ayant reçu SURVANTA, bien qu'il n'y ait eu aucune différence pour ce qui est du recours à un bronchodilatateur.

Les données finales de suivi après 12 mois tirées des études de doses multiples portent sur 521 nourrissons (dont 272 avaient été traités) sur un groupe de 909 nourrissons ayant survécu. On a constaté significativement moins de cas de respiration sifflante chez les nourrissons qui avaient reçu SURVANTA que chez les nourrissons témoins par comparaison aux résultats à 6 mois. Il n'y avait aucune différence dans l'incidence de cas de paralysie cérébrale à 12 mois.

On a effectué des évaluations de suivi portant sur 429 nourrissons (dont 226 avaient été traités) de 24 mois (âge ajusté) sur un groupe de 906 nourrissons ayant survécu. Au moment de l'examen, on a constaté qu'il y avait significativement moins de nourrissons ayant reçu SURVANTA qui présentaient des rhonchus, une respiration sifflante, une tachypnée ou des troubles neurologiques, par comparaison aux enfants qui avaient reçu le placebo (air). On n'a observé aucune autre différence.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants**

Voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Sans objet.

### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

#### **Données d'étude clinique**

Dans les études cliniques comparatives, SURVANTA n'a eu aucun effet sur les résultats des épreuves de laboratoire courantes suivantes : nombre de leucocytes et taux sérique de sodium, de potassium, de bilirubine et de créatinine. On n'a pas décelé d'anticorps IgG ou IgM aux protéines SP-B et SP-C associées au surfactant.

#### **Données après la commercialisation**

Sans objet.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Aucun nouvel effet indésirable n'a été signalé ni aucune augmentation de l'incidence des effets indésirables connus rapportés dans les études cliniques terminées à ce jour.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

Sans objet.

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune étude officielle d'interactions médicamenteuses n'a été menée.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Sans objet.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude officielle d'interactions médicamenteuses n'a été menée.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Un déficit en surfactant pulmonaire joue un rôle important dans l'apparition du syndrome de détresse respiratoire (SDR) chez les prématurés. SURVANTA supplée au surfactant et rétablit l'activité de surface dans les poumons de ces nourrissons. Il réduit la tension superficielle et, en même temps, augmente la compliance pulmonaire.

### 10.2 Pharmacodynamie

Administré par voie intratrachéale, SURVANTA est rapidement distribué sur la surface des alvéoles et en évite le collapsus durant la respiration; de ce fait, il augmente la ventilation alvéolaire.

Au cours d'études cliniques effectuées chez des prématurés atteints du syndrome de détresse respiratoire, on a noté une amélioration significative de l'oxygénation après l'administration d'une dose unique de SURVANTA. Chez ces nourrissons, le besoin d'oxygénation d'appoint a diminué, et le rapport pression alvéolaire/artérielle d'oxygène ( $a/APO_2$ ) a augmenté. On a également noté une baisse significative du besoin de ventilation artificielle, mise en évidence par la réduction de la pression moyenne dans les voies aériennes.

Dans des études prophylactiques menées chez des prématurés chez qui le risque de syndrome de détresse respiratoire était élevé, des doses multiples (jusqu'à 4 doses administrées en 48 heures) de SURVANTA ont réduit l'apparition du syndrome de détresse respiratoire et la mortalité qui s'ensuit ainsi que l'incidence des fuites d'air pulmonaire et d'emphysème pulmonaire interstitiel; elles ont également permis d'améliorer le rapport  $a/APO_2$  et la fraction d'oxygène inspirée ( $FiO_2$ ) à l'âge de 72 heures et ont réduit la mortalité quelle qu'en soit la cause.

#### Pharmacologie humaine

On n'a pas effectué d'étude sur le rapport entre la dose et la réponse clinique de SURVANTA. On a retenu la dose clinique de 100 mg de phospholipides/kg/dose, car, d'après les expériences passées, cette dose de Surfactant TA en poudre lyophilisée s'est révélée sûre et efficace à court terme.

#### Pharmacologie animale

In vivo, des doses uniques de SURVANTA améliorent les valeurs de pression-volume dans les poumons, la compliance pulmonaire et l'oxygénation de lapereaux et d'agneaux prématurés.

On ne peut mesurer directement la baisse de la tension superficielle in vivo.

### 10.3 Pharmacocinétique

On ne connaît pas le sort des protéines associées au surfactant de SURVANTA. On n'en a pas étudié le métabolisme chez l'être humain.

#### Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

Voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE** pour l'information sur le comportement pharmacocinétique de SURVANTA chez les nourrissons.

- **Personnes âgées**

Le comportement pharmacocinétique de SURVANTA n'a pas été étudié chez les personnes âgées.

- **Sexe**

On n'a observé aucune différence liée au sexe en ce qui a trait au comportement pharmacocinétique du produit chez les enfants qui ont participé aux études.

- **Femmes enceintes ou qui allaitent**

Sans objet.

- **Polymorphisme génétique**

On ne dispose d'aucune donnée sur le polymorphisme génétique.

- **Origine ethnique**

Aucune différence pharmacocinétique liée à la race n'a été établie.

- **Insuffisance hépatique**

Le comportement pharmacocinétique de SURVANTA chez des patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été déterminé.

- **Insuffisance rénale**

Le comportement pharmacocinétique de SURVANTA chez des patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas été déterminé.

- **Obésité**

Sans objet.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

### **Température**

Conserver les flacons non ouverts au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Les flacons de SURVANTA non ouverts qui ont été réchauffés à la température ambiante peuvent être remis au réfrigérateur dans les 24 heures qui suivent leur sortie du réfrigérateur, en vue d'une utilisation future. Il ne faut pas réfrigérer plus d'une fois les flacons de SURVANTA qui ont été réchauffés.

### **Lumière**

Craint la lumière. Conserver les flacons dans leur étui jusqu'à leur utilisation.

### **Autres**

On ne doit pas introduire d'aiguille dans un flacon uniservice de SURVANTA plus d'une fois. Jeter tout flacon ouvert ainsi que le reste du produit.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : béractant

Nom chimique : sans objet

Formule moléculaire et masse moléculaire : sans objet

Autre nom : Surfactant TA

Formule développée : sans objet

Propriétés physicochimiques : sans objet

Norme pharmaceutique : sans objet

Description : Produit naturel provenant d'un extrait de poumon de bovin (lipides du poumon de bovin) contenant des phospholipides, des lipides neutres, des acides gras et des protéines. On l'a enrichi en lui ajoutant certains lipides synthétiques : dipalmitoylphosphatidylcholine (palmitate de colfoscériel), acide palmitique et tripalmitine (lipides pour l'enrichissement). Ce produit est un liquide aqueux stérile pour instillation intratrachéale.

Description physique : Produit opaque dont la couleur varie du blanc cassé au brun pâle.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques

Les effets cliniques de SURVANTA (béractant, suspension intratrachéale) ont été démontrés dans 6 études de doses uniques et 4 études de doses multiples, toutes des études multicentriques comparatives à répartition aléatoire menées chez environ 1 700 nourrissons. Trois études ouvertes comportant une drogue nouvelle de recherche ont été menées chez plus de 8 500 nourrissons. Dans toutes ces études, SURVANTA a été administré à des doses de 100 mg de phospholipides/kg de poids à la naissance qui étaient fondées sur les données publiées sur le Surfactant TA, une forme de SURVANTA en poudre lyophilisée ayant la même composition que SURVANTA.

Ces études ont été menées selon 2 plans de base : études sur le **traitement de secours** où l'on a administré le surfactant à des nourrissons de faible poids à la naissance présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) confirmé, et études sur le **traitement préventif** où l'on a administré peu après leur naissance, le surfactant à des nourrissons à risque élevé de syndrome de détresse respiratoire.



**Tableau 5 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement préventif et sur le traitement de secours de prématurés atteints du syndrome de détresse respiratoire (maladie des membranes hyalines)**

	N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge gestationnel moyen (semaines)	Sexe — masculin/féminin (%)
Études sur le traitement préventif	Étude 1	Multicentrique, à répartition aléatoire, comparative avec placebo et à double insu	Béactant, suspension intratrachéale			
			100 mg de phospholipides/kg de poids à la naissance administrés dans les 15 minutes suivant la naissance. Il était possible d'administrer 3 doses supplémentaires dans les 48 premières heures de la vie du nouveau-né.			
			SURVANTA	119	26,6	52/48
		Placebo (air)	124	26,6	48/52	
	Étude 2*	Multicentrique, à répartition aléatoire, comparative avec placebo et à double insu	Béactant, suspension intratrachéale			
			100 mg de phospholipides/kg de poids à la naissance administrés dans les 15 minutes suivant la naissance. Il était possible d'administrer 3 doses supplémentaires dans les 48 premières heures de la vie du nouveau-né.			
SURVANTA			91	26,5	60/40	
	Placebo (air)	96	26,8	59/41		

	N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge gestationnel moyen (semaines)	Sexe — masculin/féminin (%)	
Études sur le traitement de secours	Étude 3*	Multicentrique, à répartition aléatoire, comparative avec placebo et à double insu	Béreactant, suspension intratrachéale				
			100 mg de phospholipides/kg de poids à la naissance administrés dans les 8 heures suivant la naissance. Il était possible d'administrer 3 doses supplémentaires dans les 48 premières heures de la vie du nouveau-né.				
				SURVANTA	198	27,8	61/39
				Placebo (air)	193	27,6	51/49
	Étude 4	Multicentrique, à répartition aléatoire, comparative avec placebo et à double insu	Béreactant, suspension intratrachéale				
100 mg de phospholipides/kg de poids à la naissance administrés dans les 8 heures suivant la naissance. Il était possible d'administrer 3 doses supplémentaires dans les 48 premières heures de la vie du nouveau-né.							
			SURVANTA	204	27,5	57/43	
			Placebo (air)	203	27,4	58/42	

\* On a mis fin à l'étude lorsqu'on a amorcé le traitement par la drogue nouvelle de recherche.

## 14.2 Résultats des études

### Études sur le traitement préventif

Des prématurés de 23 à 29 semaines d'âge gestationnel estimé et pesant de 600 à 1 250 g ont été inscrits dans 2 études de doses multiples. On leur a administré une dose de SURVANTA dans les 15 minutes suivant leur naissance pour prévenir la survenue du syndrome de détresse respiratoire. Les prématurés pouvaient recevoir jusqu'à 3 doses supplémentaires de SURVANTA dans les 48 premières heures de vie, à des intervalles aussi fréquents qu'aux 6 heures, si le syndrome de détresse respiratoire se manifestait ultérieurement et s'ils avaient besoin de ventilation assistée avec une  $FiO_2 \geq 0,30$ . Le **Tableau** montre les résultats de l'**Étude 1** et de l'**Étude 2** 28 jours après la naissance.

**Tableau 6 – Résultats des études sur le traitement préventif**

	Étude 1			Étude 2 <sup>a</sup>		
	SURVANTA (n = 119)	Groupe témoin (n = 124)	Valeur de <i>p</i>	SURVANTA (n = 91)	Groupe témoin (n = 96)	Valeur de <i>p</i>
Incidence du SDR (%)	27,6	63,5	< 0,001	28,6	48,3	0,007
Mortalité due au SDR (%)	2,5	19,5	< 0,001	1,1	10,5	0,006
Mortalité ou DBP due au SDR (%)	48,7	52,8	0,536	27,5	44,2	0,018
Mortalité toutes causes confondues (%)	7,6	22,8	0,001	16,5 <sup>b</sup>	13,7	0,633
Fuites d'air pulmonaire <sup>c</sup> (%)	5,9	21,7	0,001	14,5	19,6	0,374
Emphysème pulmonaire interstitiel (%)	20,8	40,0	0,001	26,5	33,2	0,298

SDR = syndrome de détresse respiratoire

DBP = dysplasie bronchopulmonaire

- On a mis fin à l'étude lorsqu'on a amorcé le traitement par la drogue nouvelle de recherche.
- On n'a pas observé d'augmentation significative de la mortalité pour chaque cause de mortalité prise individuellement dans le groupe SURVANTA; le taux de mortalité plus élevé dans ce groupe est attribuable à la somme des décès toutes causes confondues.
- Pneumothorax ou pneumopéricarde

### Études sur le traitement de secours

Des nourrissons pesant de 600 à 1 750 g à la naissance qui étaient atteints du syndrome de détresse respiratoire et avaient besoin de ventilation assistée avec une  $FiO_2 \geq 0,40$  ont été inscrits dans 2 études sur le traitement de secours avec des doses multiples. On leur a administré la dose initiale de SURVANTA après l'apparition du syndrome de détresse respiratoire et avant 8 heures suivant la naissance. Les nourrissons pouvaient recevoir jusqu'à 3 doses supplémentaires de SURVANTA dans les 48 premières heures de vie, à des intervalles aussi fréquents qu'aux 6 heures, s'ils avaient besoin de ventilation assistée avec une  $FiO_2 \geq 0,30$ . Le **Tableau 7** montre les résultats de l'**Étude 3** et de l'**Étude 4** 28 jours après la naissance.

**Tableau 7 – Résultats des études sur le traitement de secours**

	Étude 3 <sup>a</sup>			Étude 4		
	SURVANTA (n = 198)	Groupe témoin (n = 193)	Valeur de <i>p</i>	SURVANTA (n = 204)	Groupe témoin (n = 203)	Valeur de <i>p</i>
Mortalité due au SDR (%)	11,6	18,1	0,071	6,4	22,3	< 0,001
Mortalité ou DBP due au SDR (%)	59,1	66,8	0,102	43,6	63,4	< 0,001
Mortalité toutes causes confondues (%)	21,7	26,4	0,285	15,2	28,2	0,001
Fuites d'air pulmonaire <sup>b</sup> (%)	11,8	29,5	< 0,001	11,2	22,2	0,005
Emphysème pulmonaire interstitiel (%)	16,3	34,0	< 0,001	20,8	44,4	< 0,001

SDR = syndrome de détresse respiratoire

DBP = dysplasie bronchopulmonaire

- a. On a mis fin à l'étude lorsqu'on a amorcé le traitement par la drogue nouvelle de recherche.
- b. Pneumothorax ou pneumopéricarde

### Effets cliniques à court terme

L'oxygénation peut s'améliorer considérablement dans les minutes qui suivent l'administration de SURVANTA. Toutes les études cliniques comparatives sur SURVANTA ont fourni des renseignements sur les effets à court terme de SURVANTA sur la fraction d'oxygène inspirée (FiO<sub>2</sub>), le rapport pression alvéolaire/artérielle d'oxygène (a/APO<sub>2</sub>) et la pression moyenne des voies aériennes (PMVA) durant les 48 à 72 premières heures de vie. Des améliorations significatives de la valeur de ces variables ont été maintenues pendant 48 à 72 heures chez les nourrissons ayant reçu SURVANTA dans le cadre de 4 études de doses uniques et 2 études de doses multiples administrées pour le traitement de secours et dans le cadre de 2 études de doses multiples administrées pour le traitement préventif. La FiO<sub>2</sub> s'est améliorée de façon significative dans les études de doses uniques administrées pour le traitement préventif.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité aiguë

On a évalué la toxicité aiguë de SURVANTA administré par voie intratrachéale chez le rat et la souris, sa toxicité subaiguë par la même voie chez le rat et le furet et son pouvoir de sensibilisation chez le cochon d'Inde. Le **Tableau 8** résume 2 études de toxicité aiguë.

Les seuls signes de toxicité aiguë observés au cours d'études précliniques étaient la dyspnée et, dans les cas extrêmes, la mort par asphyxie. Ces résultats ont été observés tant chez les témoins traités avec une solution saline que chez les animaux traités par SURVANTA.

### **Toxicité subaiguë**

Une étude effectuée chez le rat et 3 études effectuées chez le furet ont permis d'évaluer la toxicité subaiguë de SURVANTA administré à doses multiples. On a retenu le furet comme modèle non rongeur, car ses poumons ont une structure semblable à ceux de l'homme. Les **tableaux 9 à 12** résument les 4 études de toxicité subaiguë.

### **Cancérogénicité**

De telles études n'ont pas été faites avec SURVANTA.

### **Mutagénicité**

Les résultats de ces études étaient négatifs.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

On a administré à des rats nouveau-nés pendant 5 jours du béractant par voie sous-cutanée à raison d'une dose pouvant aller jusqu'à 500 mg de phospholipides/kg/jour, soit environ le tiers de la dose administrée au prématuré fondée sur la surface corporelle exprimée en mg/m<sup>2</sup>/jour. Ces rats une fois adultes se sont reproduits normalement, et aucun effet indésirable n'a été observé chez les rejetons.

### **Toxicologie particulière**

Une étude spéciale de toxicité a permis de déterminer le pouvoir antigénique de SURVANTA. On a administré à un groupe de 10 cochons d'Inde adultes mâles 3 doses de SURVANTA par voie intrapéritonéale aux 2 jours et, 3 semaines plus tard, une dose de provocation unique par voie intratrachéale. Les animaux de 2 groupes témoins positifs ont été sensibilisés et ont reçu des doses de provocation d'albumine de l'œuf selon le même horaire et par les mêmes voies d'administration que SURVANTA. On a constaté la présence de cyanose, de dyspnée, d'instabilité de la démarche, d'ataxie et de convulsions ainsi que des décès dans les 2 groupes ayant reçu l'albumine, alors que l'on n'a observé aucune de ces manifestations d'anaphylaxie dans le groupe ayant reçu SURVANTA.

**Tableau 8 – Études de toxicité aiguë sur SURVANTA**

Espèce / Numéro de l'étude	Sexe	Âge (semaines)	Voie d'administration	Gamme posologique		Véhicule	Signes	Données sur la létalité	Moment du décès
				mg/kg <sup>a</sup>	mL/kg				
Souris T84-296	Mâle <sup>b</sup>	5	Intratrachéale	160	4	Solution de chlorure de sodium à 0,9 %	Râles	Aucun décès <sup>c</sup>	--
Rat T84-296	Mâle <sup>b</sup>	5	Intratrachéale	160	4	Solution de chlorure de sodium à 0,9 %	Râles	Aucun décès	--
T85-287	Mâle <sup>b</sup>	5	Intratrachéale	100	4	Solution de chlorure de sodium à 0,9 %	Réaction inflammatoire minime dans les 2 groupes. Réactions inflammatoires pulmonaires minimales plus microgranulomatomes intra-alvéolaires minimales ou légers; encore présents 7 jours après le traitement.	Aucun décès	--

a. mg de phospholipides/kg de poids corporel

b. Cette étude ne constituait qu'une exploration; toutes les exigences de la GLP ne sont pas respectées. On a utilisé le Surfactant TA lyophilisé dans cette étude.

c. Une des 10 souris est morte 12 jours après le traitement, mais on n'a pas considéré que ce décès avait un lien avec le traitement.

**Tableau 9 – Étude de toxicité de 2 semaines sur le Surfactant TA (Abbott-60386X) administré par voie intratrachéale à des rats**

Groupe	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
Posologie (mg de phospholipides/kg/jour)	0 (placebo [air])	0 (solution de chlorure de sodium à 0,9 %)	100	100 (aux 2 jours)	200 (100 2 f.p.j.)
Dose (mL/kg)	---	4	4	4	8 (4, 2 f.p.j.)
N <sup>bre</sup> décès/ N <sup>bre</sup> de sujets traités	0/10	1/10*	1/11*	2/10*	6/13*
Gain pondéral	75 %	63 %	66 %	70 %	57 %
Signes d'intoxication	Dyspnée (attribuée au cathéter intratrachéal)	Détresse respiratoire aiguë immédiatement après le traitement (attribuée à l'obstruction temporaire des voies aériennes par la solution de chlorure de sodium ou le surfactant à l'essai)			
Hématologie	---	Légère augmentation du rapport M/E de la moelle osseuse chez les rats ayant reçu la solution de chlorure de sodium ou le surfactant par rapport à ceux qui ont reçu le placebo (air)			
Données biologiques	---	Aucune différence importante sur le plan biologique avec les rats qui ont reçu le placebo (air)			
Poids des viscères	---	Aucune anomalie	Augmentation du poids absolu et relatif des poumons		
Anatomie pathologique	Pneumonie interstitielle sans modification granulomateuse chez 2/10 rats qui ont reçu le placebo (air) et 10/10 qui ont reçu la solution de chlorure de sodium		Modifications pulmonaires se caractérisant par une pneumonie granulomateuse avec présence de lipides chez 30/30 rats qui ont reçu le surfactant (résultat concordant avec la voie d'administration et la nature lipidique du surfactant à l'essai)		

f.p.j. = fois par jour

\* On a attribué les décès à une suffocation mécanique, et non à la toxicité du surfactant.

**Tableau 5 – Étude de 3 jours sur la toxicité de SURVANTA administré en doses multiples par voie intratrachéale à de jeunes furets (avec période de récupération de 1 mois)**

Groupe		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
Posologie (mg de phospholipides/kg/jour)		0 (solution de chlorure de sodium à 0,9 %)	100	300
Dose (mL/kg, 4 f.p.j.)		12	4	12
N <sup>bre</sup> décès/ N <sup>bre</sup> sujets traités		0/12	0/12	0/12
Gain pondéral	M	5,2 %	5,7 %	5,0 %
	F	6,5 %	2,9 %	2,1 %
Signes d'intoxication		À l'occasion, halètement ou léchage au cours du traitement	À l'occasion, halètement ou léchage dans les 2 groupes; crises peu fréquentes d'ataxie ou de prostration dans le groupe à la dose élevée attribuable à l'obstruction temporaire des voies aériennes	
Hématologie		--	Aucune différence marquée sur le plan toxicologique avec les témoins	
Données biologiques		--	Aucune différence marquée sur le plan toxicologique avec les témoins	
Poids des viscères		--	Augmentation liée à la dose du poids des poumons	
Anatomie pathologique		Aucune modification	Légère inflammation des poumons à la fin du traitement de 3 jours et après la période de récupération de 1 mois	



**Tableau 6 – Étude de 10 jours sur la toxicité de SURVANTA (Abbott-60386X) administré par voie intratrachéale à de jeunes furets à peine sevrés**

Groupe	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
Posologie (mg de phospholipides/kg/jour)	0 (placebo [air])	0 (solution de chlorure de sodium à 0,9 %)	100	100
Dose (mL/kg)	---	8	4	8
N <sup>bre</sup> décès/ N <sup>bre</sup> sujets traités	0/8	0/8	0/8	0/8
Gain pondéral	24 %	24 %	22 %	21 %
Signes d'intoxication	Aucun	Dyspnée immédiatement après le traitement (attribuée à l'obstruction temporaire des voies aériennes par la solution de chlorure de sodium ou le surfactant à l'essai)		
Hématologie	--	Aucune différence statistiquement significative avec les valeurs obtenues chez les furets ayant reçu le placebo (air)		
Données biologiques	--	Aucune différence statistiquement significative avec les valeurs obtenues chez les furets ayant reçu le placebo (air)		
Poids des viscères	--	Aucune différence statistiquement significative avec les valeurs obtenues chez les furets ayant reçu le placebo (air)		
Anatomie pathologique	Aucune modification	Aucune modification	Présence de microgranulomatomes pulmonaires minimes ou légers et clairssemés chez 16/16 furets ayant reçu le surfactant (résultat concordant avec la voie d'administration et la nature lipidique du surfactant à l'essai)	

**Tableau 7 – Étude de 1 mois sur la toxicité de SURVANTA administré par voie intratrachéale à de jeunes furets**

Groupe		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
Posologie (mg de phospholipides/kg/jour)		0 (solution de chlorure de sodium à 0,9 %)	300	300, 2 f.p.j.
Dose (mL/kg, 4 f.p.j.)		12, 2 f.p.j.	12	12, 2 f.p.j.
N <sup>bre</sup> décès/ N <sup>bre</sup> sujets traités		0/10	1/10*	1/10*
Gain pondéral	M	64,6 %	62,7 %	46,4 %
	F	44,0 %	44,7 %	27,5 %
Signes d'intoxication		Halètement occasionnel durant le traitement	Halètement occasionnel au cours du traitement et crises peu fréquentes de prostration attribuées à l'obstruction temporaire des voies aériennes	
Hématologie		--	Aucune différence marquée sur le plan toxicologique avec les témoins	
Données biologiques		--	Aucune différence marquée sur le plan toxicologique avec les témoins	
Poids des viscères		--	Augmentation du poids des poumons	
Anatomie pathologique		Aucune modification	Infiltrats pulmonaires disséminés dans le parenchyme pulmonaire chez presque tous les furets ayant reçu SURVANTA; les symptômes étaient plus marqués dans le groupe qui a reçu la dose la plus forte	

f.p.j. = fois par jour

\* Les décès sont attribuables à la suffocation mécanique.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr**SURVANTA**®

#### **bérectant, suspension intratrachéale**

Lisez attentivement ce qui suit avant que **SURVANTA** ne soit administré à votre nourrisson. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez de la maladie et du traitement de votre nourrisson avec son professionnel de la santé et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **SURVANTA** sont disponibles.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- **SURVANTA doit être administré uniquement par des professionnels de la santé expérimentés dans le traitement des prématurés atteints du syndrome de détresse respiratoire.**
- **Pendant et après l'administration de la dose, il faut surveiller étroitement le nourrisson pour tout changement dans les signes cliniques.**

#### **Pourquoi utilise-t-on SURVANTA?**

- SURVANTA est utilisé pour prévenir et traiter le syndrome de détresse respiratoire (aussi appelé maladie des membranes hyalines) chez les prématurés.
- Le syndrome de détresse respiratoire est un trouble de la respiration qui touche les prématurés chez qui les poumons ne sont pas suffisamment développés pour produire du surfactant (un liquide qui tapisse l'intérieur des poumons). Sans surfactant, les poumons ne pourraient pas prendre l'expansion nécessaire pour que le nourrisson puisse respirer suffisamment d'oxygène.

#### **Comment SURVANTA agit-il?**

Les bébés nés à terme ont dans leurs poumons une quantité suffisante d'une substance appelée surfactant pulmonaire qui permet de réduire la tension qui s'exerce sur la surface interne des alvéoles (petits sacs d'air dans les poumons où a lieu l'échange d'oxygène) et de prévenir l'effondrement des alvéoles sur elles-mêmes durant la respiration. Or, les prématurés peuvent ne pas avoir une quantité suffisante de surfactant pulmonaire, ce qui peut entraîner l'apparition du syndrome de détresse respiratoire, un trouble qui rend la respiration difficile.

SURVANTA est un extrait naturel de poumon de bovin qui contient un mélange de substances qui imite le surfactant pulmonaire naturel qui a les propriétés de réduire la tension de surface. Lorsqu'il est administré dans la trachée rapidement après la naissance ou dans les premières heures de la vie du prématuré, SURVANTA se diffuse dans les poumons pour que les alvéoles puissent prendre de

l'expansion et demeurer ouvertes pour permettre l'échange d'oxygène au niveau des alvéoles.

### **Quels sont les ingrédients de SURVANTA?**

SURVANTA est composé de différents types de lipides (y compris de la phosphatidylcholine et d'autres phospholipides, des triglycérides et des acides gras libres), de protéines et de chlorure de sodium.

### **SURVANTA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

SURVANTA est offert en flacon de 4 millilitres (concentration à 100 milligrammes) et de 8 millilitres (concentration à 200 milligrammes).

### **N'utilisez pas SURVANTA dans les cas suivants :**

- On ne connaît pas de contre-indications au traitement par SURVANTA.

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec SURVANTA :**

Il n'existe aucune interaction médicamenteuse connue avec SURVANTA.

### **Comment SURVANTA s'administre-t-il?**

- SURVANTA doit être administré par des professionnels de la santé ayant l'expérience dans le domaine de l'intubation, de l'utilisation des respirateurs et des soins généraux aux prématurés ou sous leur surveillance.

### **Dose habituelle**

La dose de SURVANTA est fondée sur le poids du nourrisson à la naissance (100 milligrammes/kilogramme de poids à la naissance). On peut administrer 4 doses de SURVANTA dans les 48 premières heures de la vie. On ne doit pas donner les doses à moins de 6 heures d'intervalle.

### **Surdose**

On n'a pas rapporté de cas de surdosage avec SURVANTA.

### **Dose omise**

Sans objet.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SURVANTA?

Lorsque votre nourrisson reçoit SURVANTA, il pourrait présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si vous avez des inquiétudes au sujet de ceux-ci, consultez le professionnel de la santé de votre nourrisson pour obtenir de plus amples renseignements.

La plupart des effets secondaires surviennent pendant l'administration du produit.

Les effets secondaires courants sont notamment :

- diminution de la fréquence cardiaque;
- diminution du taux d'oxygène dans le sang.

Les effets secondaires moins fréquents comprennent :

- pâleur;
- hypotension;
- hypertension;
- diminution du taux de dioxyde de carbone dans le sang;
- augmentation du taux de dioxyde de carbone dans le sang;
- arrêt temporaire de la respiration.

Tous ces effets secondaires peuvent être traités.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

## Conservation

Gardez les flacons à une température se situant entre 2 et 8 °C. Craint la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur SURVANTA :**

- Communiquez avec le professionnel de la santé de votre nourrisson.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant ([www.abbvie.ca](http://www.abbvie.ca)), ou peut être obtenu en composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision le 4 juin 2021.