

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Survanta, 25 mg/ml, zawiesina do podawania dotchawiczego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml produktu leczniczego Survanta (*Beractantum*) zawiera

fosfolipidy 25 mg, w tym 11,0 - 15,5 mg fosfatydylocholiny;
triglicerydy 0,5 - 1,75 mg;
wolne kwasy tłuszczowe 1,4 - 3,5 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do podawania dotchawiczego.

Jałowy, niepirogeny, bardzo dobrze oczyszczony wyciąg z płuc wołowych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Beraktant jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu zespołu zaburzeń oddychania - RDS (ang. *Respiratory Distress Syndrome*) u wcześniaków. Beraktant istotnie zmniejsza częstość występowania zespołu zaburzeń oddychania i śmiertelność spowodowaną RDS oraz zmniejsza częstość występowania powikłań w postaci przecieków płucnych.

Zapobieganie

Wcześniakom o urodzeniowej masie ciała mniejszej niż 1250 g lub z objawami niedoboru surfaktantu należy podać beraktant jak najwcześniej, najlepiej w ciągu 15 minut po urodzeniu.

Leczenie

W leczeniu noworodków z zespołem zaburzeń oddychania potwierdzonym badaniami radiologicznymi i wymagającym mechanicznej wentylacji należy podawać beraktant jak najwcześniej, najlepiej przed upływem ósmej godziny życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy wyłącznie do podawania dotchawiczego.

Beraktant powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy wyspecjalizowanych w stosowaniu intubacji i sztucznej wentylacji oraz ogólnej opiece nad przedwcześnie urodzonymi noworodkami lub pod nadzorem takich lekarzy.

W ciągu kilku minut od podania beraktantu może nastąpić znaczna poprawa utlenowania krwi. Z tego względu, aby zapobiec hiperoksji konieczne jest prowadzenie częstych i dokładnych obserwacji klinicznych oraz monitorowanie stężenia tlenu w krwi tętniczej.

Dawkowanie

Dawka beraktantu wynosi 100 mg fosfolipidów/kg urodzeniowej masy ciała (4 ml/kg mc.). Poniższa tabela przedstawia dawkowanie produktu leczniczego w zależności od urodzeniowej masy ciała.

Tabela dawkowania beraktantu			
Masa ciała (gramy)	Całkowita dawka (ml)	Masa ciała (gramy)	Całkowita dawka (ml)
600-650	2,6	1301-1350	5,4
651-700	2,8	1351-1400	5,6
701-750	3,0	1401-1450	5,8
751-800	3,2	1451-1500	6,0
801-850	3,4	1501-1550	6,2
851-900	3,6	1551-1600	6,4
901-950	3,8	1601-1650	6,6
951-1000	4,0	1651-1700	6,8
1001-1050	4,2	1701-1750	7,0
1051-1100	4,4	1751-1800	7,2
1101-1150	4,6	1801-1850	7,4
1151-1200	4,8	1851-1900	7,6
1201-1250	5,0	1901-1950	7,8
1251-1300	5,2	1951-2000	8,0

W ciągu pierwszych 48 godzin życia można podać cztery dawki beraktantu. Dawek leku nie należy podawać częściej niż co 6 godzin.

Sposób przygotowania zawiesiny, patrz punkt 6.6.

Sposób podawania

Uwagi ogólne

Beraktant podaje się dotchawczo przez cewnik o średnicy 1,65 mm (5 w skali French'a; 1 stopień = średnica 0,33 mm). Zaleca się jeden z wymienionych niżej sposobów: podanie przez cewnik wprowadzony do rurki intubacyjnej podczas jej odłączenia na krótki czas od respiratora; podanie przez cewnik wprowadzony przez dodatkowy port do odsysania, bez odłączania rurki intubacyjnej od respiratora lub podanie przez drugie światło rurki intubacyjnej o podwójnym świetle.

Cewnik, przez który podawany jest lek należy skrócić, tak by jego końcówka wystawała tuż poza rurkę intubacyjną powyżej ostrogi tchawicy. Beraktantu nie należy podawać do oskrzela głównego.

Aby zapewnić równomierne rozmieszczenie beraktantu w płucach, obliczoną z tabeli dawkę podaje się w dawkach podzielonych - dwóch lub czterech. Podczas podawania każdej z dawek podzielonych zmienia się ułożenie noworodka.

Zalecane ułożenie noworodka podczas podawania beraktantu w dwóch dawkach podzielonych:

- głowa i tułów obrócone w prawo pod kątem około 45°
- głowa i tułów obrócone w lewo pod kątem około 45°.

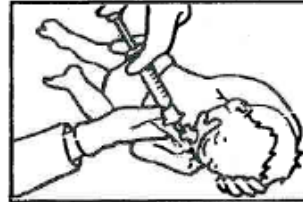
Zalecane ułożenie noworodka podczas podawania beraktantu w czterech dawkach podzielonych:

- głowa i tułów nachylone w dół pod kątem 5-10°, głowa skierowana w prawo
- głowa i tułów nachylone w dół pod kątem 5-10°, głowa skierowana w lewo
- głowa i tułów uniesione pod kątem 5-10°, głowa skierowana w prawo
- głowa i tułów uniesione pod kątem 5-10°, głowa skierowana w lewo.

Ułożenie noworodka podczas podawania beraktantu w czterech dawkach podzielonych przedstawione jest na rysunkach.



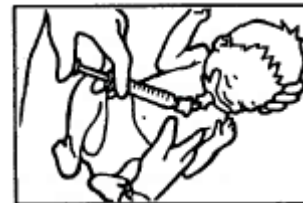
1. Głowa i tułów noworodka nachylone w dół, głowa skierowana w prawo



2. Głowa i tułów noworodka nachylone w dół, głowa skierowana w lewo.



3. Głowa i tułów noworodka uniesione, głowa skierowana w prawo.



4. Głowa i tułów noworodka uniesione, głowa skierowana w lewo.

Podawanie leku jest ułatwione, gdy jedna osoba podaje lek, a druga przytrzymuje noworodka we właściwym ułożeniu i monitoruje jego stan.

W badaniach klinicznych oceniano różne metody podawania beraktantu. W sześciu badaniach kontrolowanych z zastosowaniem pojedynczej dawki i w czterech badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych, w których oceniano bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego, beraktant podawano przez cewnik wprowadzony do rurki intubacyjnej po odłączeniu na krótko rurki intubacyjnej od respiratora. Dawkę podawano w czterech dawkach podzielonych w sposób opisany wyżej.

Tę metodę podawania beraktantu porównywano z dwiema innymi metodami w wielośrodkowym badaniu klinicznym z losowym doбором pacjentów. W badaniu brało udział 299 noworodków o urodzeniowej masie ciała ≥ 600 g z zespołem zaburzeń oddychania wymagającym sztucznej wentylacji. Inne metody, które poddano ocenie to:

- podawanie leku w dwóch dawkach podzielonych przez cewnik wprowadzony do rurki intubacyjnej podczas jej odłączenia na krótki czas od respiratora. Dwie dawki podzielone podawano w dwóch ułożeniach noworodka opisanych wyżej.
- podawanie leku w dwóch dawkach podzielonych bez odłączania rurki intubacyjnej od respiratora, przez cewnik wprowadzony do rurki intubacyjnej przez dodatkowy port służący do odsysania. Dwie dawki podzielone podawano w dwóch ułożeniach noworodka opisanych wyżej.

W badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic między trzema porównywanymi grupami w średnich wartościach Fi_{O_2} (procentowa zawartość tlenu w powietrzu wdychanym), $a/A P_{O_2}$ (stosunek ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi tętniczej i pęcherzykach płucnych) lub MAP (średnie ciśnienie w drogach

oddechowych) w 72 godzinie życia oraz częstości występowania przecieków płucnych, śródmiąższowej rozedmy płuc, przetrwałego przewodu tętniczego lub śmiertelności w 72 godzinie życia.

Rurka intubacyjna o podwójnym świetle, przez którą podaje się beraktant, spełnia tę samą funkcję co wykorzystanie dodatkowego portu w rurce intubacyjnej służącego do odsysania, tzn. dostarcza beraktant do dystalnego końca rurki intubacyjnej, bez konieczności przerywania sztucznej wentylacji. Ta metoda podawania powinna powodować mniejsze nasilenie hipoksji i bradykardii bezpośrednio po podaniu dawki leku. Nie ma jednak różnic w bliskich lub odległych skutkach leczenia w porównaniu do innych metod podawania. Jeśli noworodkowi założono już rurkę intubacyjną o pojedynczym świetle, nie należy dokonywać powtórnej intubacji i wprowadzać rurki dotchawiczej o podwójnym świetle wyłącznie po to, by podać beraktant.

Pierwsza dawka

Podawanie przez cewnik

Posługując się tabelą dawkowania należy obliczyć dawkę beraktantu uwzględniając masę urodzeniową noworodka. Powoli wprowadzić całą zawartość fiolki do plastikowej strzykawki za pomocą igły o dużym przekroju (rozmiar co najmniej 20G). **Nie filtrować beraktantu i nie wstrząsać fiolką.**

Przytwierdzić cewnik o średnicy 1,65 mm i odpowiedniej długości do strzykawki. Napełnić cewnik beraktantem. Usunąć nadmiar beraktantu przez cewnik, tak aby w strzykawce pozostała obliczona z tabeli dawka, którą należy podać.

Przed podaniem beraktantu sprawdzić, czy rurka intubacyjna została właściwie umieszczona i jest drożna. Lekarz może podjąć decyzję o odessaniu rurki intubacyjnej przed podaniem beraktantu. Przed rozpoczęciem podawania stan noworodka powinien być stabilny.

Kiedy lek podawany jest profilaktycznie należy zważyć, zaintubować noworodka oraz ustabilizować jego stan. Podać dawkę jak najszybciej po urodzeniu, najlepiej w ciągu pierwszych 15 minut. Ułożyć odpowiednio noworodka, a następnie delikatnie wstrzykiwać pierwszą dawkę podzieloną przez cewnik przez okres 2-3 sekund.

Po podaniu pierwszej dawki podzielonej wyjąć cewnik z rurki intubacyjnej. Prowadzić wentylację ręczną za pomocą worka oddechowego, dostarczając wystarczającą ilość tlenu, aby zapobiec sinicy, z częstością 60 oddechów/minutę i pod wystarczającym ciśnieniem dodatnim, aby uzyskać odpowiednią wymianę powietrza i wychylenia klatki piersiowej przy oddechu.

Kiedy lek podawany jest leczniczo dla ratowania życia, pierwszą dawkę należy podać jak najszybciej po podłączeniu noworodka do respiratora w ramach postępowania w zespole zaburzeń oddychania. W badaniach klinicznych, bezpośrednio przed podaniem pierwszej dawki podzielonej modyfikowano parametry respiratora: częstość oddechów - 60/min., czas wdechu - 0,5 sekundy oraz Fi_{O_2} - 1,0.

Należy odpowiednio ułożyć noworodka i ostrożnie wstrzykiwać pierwszą dawkę podzieloną przez cewnik przez okres 2-3 sekund. Po podaniu pierwszej dawki podzielonej usunąć cewnik z rurki intubacyjnej. Ponownie podłączyć noworodka do respiratora.

W obu przypadkach, zarówno wtedy gdy lek podawany jest profilaktycznie, jak i wtedy gdy podawany jest leczniczo, należy prowadzić wentylację noworodka przez co najmniej 30 sekund lub do ustabilizowania się jego stanu. Następnie odpowiednio ułożyć noworodka w celu podania następnej dawki podzielonej.

Podać pozostałe dawki podzielone postępując według tego samego schematu. Po podaniu każdej dawki podzielonej usunąć cewnik i prowadzić wentylację przez co najmniej 30 sekund lub do czasu ustabilizowania się stanu noworodka. Po podaniu ostatniej dawki podzielonej usunąć cewnik bez przepłukiwania. Nie odsysać wydzieliny z dróg oddechowych przez godzinę po podaniu leku, chyba że wystąpią oznaki obturacji dróg oddechowych.

Po zakończeniu podawania leku wznowić wentylację i opiekę kliniczną.

Podawanie przez drugie światło rurki intubacyjnej o podwójnym świetle

Należy upewnić się, że noworodek zaintubowany jest rurką właściwego rozmiaru o podwójnym świetle. Posługując się tabelą dawkowania należy obliczyć dawkę beraktantu zgodną z masą urodzeniową noworodka. Powoli wprowadzić całą zawartość fiołki do plastikowej strzykawki stosując igłę o dużym przekroju (rozmiar co najmniej 20G). **Nie filtrować beraktantu i nie wstrząsać fiołką.**

Przed podaniem beraktantu sprawdzić, czy rurka intubacyjna została właściwie umieszczona i czy jest drożna. Lekarz może podjąć decyzję o odessaniu rurki intubacyjnej przed podaniem beraktantu. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego stan noworodka powinien być stabilny.

Kiedy lek podawany jest profilaktycznie należy zważyć, zaintubować noworodka oraz ustabilizować jego stan. Podać dawkę jak najszybciej po urodzeniu, najlepiej w ciągu pierwszych 15 minut. Podłączyć strzykawkę zawierającą beraktant do drugiego światła rurki intubacyjnej. Ułożyć odpowiednio noworodka, a następnie delikatnie wstrzykiwać pierwszą dawkę podzieloną przez drugie światło rurki intubacyjnej przez okres 2-3 sekund, bez przerywania wentylacji. Jeśli prowadzi się wentylację ręczną za pomocą worka oddechowego należy dostarczyć wystarczającą ilość tlenu, aby zapobiec sinicy. Aby uzyskać odpowiednią wymianę powietrza i wychylenia ściany klatki piersiowej przy oddechu należy prowadzić wentylację z częstością oddechów 60/min. i pod wystarczającym ciśnieniem dodatnim.

Kiedy produkt leczniczy podaje się w celu ratowania życia pierwszą dawkę należy podać jak najszybciej po podłączeniu noworodka do respiratora, co stanowi element postępowania w zespole zaburzeń oddychania. Bezpośrednio przed podaniem pierwszej dawki podzielonej zmodyfikować parametry respiratora: częstość oddechów - 60/min, czas wdechu - 0,5 sekundy oraz Fi_{O_2} - 1,0. Należy odpowiednio ułożyć noworodka i ostrożnie wstrzykiwać pierwszą dawkę podzieloną przez drugie światło rurki intubacyjnej przez okres 2-3 sekund, bez przerywania sztucznej wentylacji.

Podczas podawania leku profilaktycznie i leczniczo należy prowadzić wentylację noworodka przez co najmniej 30 sekund lub do ustabilizowania się jego stanu. Następnie odpowiednio ułożyć noworodka w celu podania następnej dawki podzielonej.

Podać pozostałe dawki podzielone postępując według tego samego schematu. Po podaniu każdej dawki podzielonej prowadzić wentylację przez co najmniej 30 sekund lub do czasu ustabilizowania się stanu noworodka. Po podaniu ostatniej dawki podzielonej usunąć strzykawkę z drugiego światła rurki intubacyjnej i **wstrzyknąć 0,5 ml powietrza w celu udrożnienia drugiego światła rurki, które następnie trzeba zamknąć.**

Po zakończeniu podawania leku wznowić wentylację i opiekę kliniczną.

Następne dawki

Wszystkie następne dawki beraktantu, przy podawaniu wielokrotnym, wynoszą również 100 mg fosfolipidów/kg mc. i zależą od urodzeniowej masy ciała noworodka. Noworodka nie należy powtórnie ważyć przed podaniem następnej dawki beraktantu. W celu ustalenia dawki należy posługiwać się tabelą dawkowania.

Na potrzebę podania dodatkowych dawek beraktantu wskazują objawy utrzymującego się zespołu zaburzeń oddychania. W badaniach klinicznych z użyciem wielokrotnych dawek beraktantu zaobserwowano istotne zmniejszenie śmiertelności z powodu RDS przyjmując następujące kryteria przy podawaniu następnych dawek:

- Podać kolejną dawkę najwcześniej po 6 godzinach od poprzedniej dawki, jeśli noworodek pozostaje zaintubowany i wymaga co najmniej 30% wdychanego tlenu, aby utrzymać Pa_{O_2} na poziomie 80 mmHg (80 torów).
- U noworodka, który otrzymał dawkę profilaktyczną przed podaniem dawek dodatkowych, należy radiologicznie potwierdzić RDS.

Przed podaniem każdej dawki podzielonej należy przygotować beraktant i ułożyć noworodka jak opisano wyżej. Po podaniu każdej dawki podzielonej usunąć cewnik z rurki intubacyjnej i prowadzić wentylację noworodka przez co najmniej 30 sekund lub do ustabilizowania się jego stanu.

W badaniach klinicznych parametry respiratora w czasie podawania dodatkowych dawek były inne niż podczas podawania pierwszej dawki. W czasie podawania dodatkowych dawek leku Fi_{O_2} zwiększano o 0,20 lub o taką frakcję, która pozwalała uniknąć sinicy. Respirator pracował z częstością 30 oddechów/minutę przy czasie wdechu poniżej 1 sekundy. Jeśli przed podaniem beraktantu częstość wynosiła 30 lub więcej oddechów/minutę nie zmieniano jej podczas podawania beraktantu.

Podczas podawania dawek dodatkowych nie należy prowadzić wentylacji ręcznej przy pomocy worka oddechowego. **Podczas podawania leku lekarz decyduje o parametrach respiratora zapewniających właściwe utlenowanie krwi i wentylację.**

Po zakończeniu podawania leku wznowić wentylację i opiekę kliniczną.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące podawania leku

Jeżeli podczas podawania leku wystąpi bradykardia lub zmniejszenie saturacji tlenem, należy zaprzestać podawania produktu leczniczego i podjąć odpowiednie postępowanie w celu zmniejszenia nasilenia objawów. Po ustąpieniu tych objawów należy wznowić podawanie leku.

Po podaniu produktu leczniczego wystąpić mogą krótkotrwałe rżenia i wilgotne szmery oddechowe. Nie ma potrzeby odsysania wydzieliny z dróg oddechowych przez rurkę intubacyjną lub podejmowania innych działań, jeśli nie wystąpią wyraźne oznaki niedrożności dróg oddechowych.

4.3 Przeciwwskazania

Jak dotąd nie stwierdzono żadnych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Beraktant jest przeznaczony wyłącznie do podawania dotchawiczego.

Beraktant **może szybko wpływać na utlenowanie krwi i podatność płuc**. Z tego powodu produkt leczniczy może być stosowany w specjalistycznych ośrodkach klinicznych, w których zatrudnieni są lekarze przeszkoleni w wykonywaniu intubacji i sztucznej wentylacji oraz ogólnej opiece nad przedwcześnie urodzonymi noworodkami. Stan noworodków otrzymujących beraktant należy często monitorować, wykonując oznaczenia stężenia O_2 i CO_2 w próbkach krwi tętniczej lub uzyskanych przezskórnie.

Istnieją doniesienia o przemijających objawach bradykardii i zmniejszonej saturacji tlenem występujących podczas podawania leku. W razie wystąpienia tych objawów, zaprzestać podawania

produktu leczniczego i podjąć odpowiednie postępowanie w celu zmniejszenia nasilenia objawów. Po ustąpieniu tych objawów należy wznowić podawanie leku.

Po podaniu produktu leczniczego wystąpić mogą krótkotrwałe rżenia i wilgotne szmery oddechowe. Nie ma potrzeby odsysania wydzieliny z dróg oddechowych przez rurkę intubacyjną lub podejmowania innych działań, jeśli nie wystąpią wyraźne oznaki niedrożności dróg oddechowych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone prawdopodobieństwo posocznicy wywołanej bakteriami szpitalnymi u noworodków leczonych beraktantem (Tabela 1). Zwiększone zagrożenie posoczną nie było związane ze zwiększoną śmiertelnością w tej grupie. Drobnoustroje chorobotwórcze wykryte u leczonych noworodków i w grupie kontrolnej były podobne. Nie było istotnych różnic między grupami pod względem odsetka innych niż posocznica zakażeń występujących po leczeniu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie oceniano stosowania beraktantu u noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 600 g lub powyżej 1750 g. Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania beraktantu w skojarzeniu z doświadczalnymi metodami leczenia RDS (np. wentylacja o wysokiej częstotliwości lub pozaustrojowe utlenowanie).

Brak danych o działaniu innych dawek produktu leczniczego niż 100 mg fosfolipidów/kg mc., stosowaniu więcej niż czterech dawek, podawaniu leku częściej niż co 6 godzin lub stosowaniu leku po 48 godzinach życia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane związane były z zabiegiem podawania leku.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podawano dawki wielokrotne, każdą dawkę beraktantu podzielono na cztery części. Każdą porcję leku stanowiącą 1/4 dawki podawano przez cewnik wprowadzony do końca rurki intubacyjnej po odłączeniu na krótko rurki intubacyjnej od respiratora. **Przemijające objawy bradykardii** wystąpiły podczas podawania 11,9% dawek. **Desaturację tlenem** obserwowano podczas podawania 9,8% dawek.

Inne reakcje, które wystąpiły podczas zabiegu podawania mniej niż 1% dawek to: **refluks w rurce intubacyjnej, bladeść, zwężenie naczyń, niedociśnienie tętnicze, zatkanie rurki intubacyjnej, nadciśnienie tętnicze, hipokapnia, hiperkapnia i bezdech**. W żadnym przypadku podczas zabiegu podawania leku nie doszło do zgonu, a wszystkie reakcje ustąpiły po leczeniu objawowym.

Przeprowadzono badanie kliniczne, w którym porównywano opisany wyżej sposób podawania każdej dawki leku w 4 częściach (po 1/4 dawki) z podawaniem każdej dawki w dwóch częściach (po 1/2 dawki) przy przerywanej wentylacji i nie przerywanej wentylacji (przez cewnik wprowadzony przez dodatkowy port w rurce intubacyjnej). W czasie podawania pierwszej dawki podzielonej w grupie, której podawano po 1/4 dawki, zaobserwowano istotnie mniej przypadków refluksu w rurce

intubacyjnej ($p=0,007$), niż w grupie z nie przerywaną wentylacją. Podczas podawania pierwszej dawki w dwóch częściach było istotnie mniej przypadków desaturacji tlenem w grupie z nie przerywaną wentylacją ($p=0,008$) niż w grupie z przerywaną wentylacją. Nie było różnic w występowaniu tych objawów po podaniu następnych dawek podzielonych oraz w częstości akcji serca po podaniu którejkolwiek z dawek (patrz punkt 4.2).

W badaniach kontrolowanych oceniano występowanie współwystępujących chorób u przedwcześnie urodzonych niemowląt. Częstość ich występowania zaobserwowana w badaniach klinicznych przedstawiona jest w Tabeli 1.

Tabela 1

Wszystkie badania kliniczne			
Występujący stan patologiczny	Beraktant (%)	Grupa kontrolna (%)	Wartość P*
Przetrwwały przewód tętniczy	46,9	47,1	0,814
Krwotok wewnątrzczaszkowy	48,1	45,2	0,241
Ciężki krwotok wewnątrzczaszkowy	24,1	23,3	0,693
Przebiegi płucne	10,9	24,7	< 0,001
Rozedma śródmiąższowa płuc	20,2	38,4	< 0,001
Martwicze zapalenie jelit	6,1	5,3	0,427
Bezdech	65,4	59,6	0,283
Ciężki bezdech	46,1	42,5	0,114
Posocznica po leczeniu	20,7	16,1	0,019
Zakażenie po leczeniu	10,2	9,1	0,345
Krwotok płucny	7,2	5,3	0,166

* Wartość P porównująca grupy w badaniach kontrolowanych

Po przeanalizowaniu wyników wszystkich badań klinicznych nie stwierdzono różnic w częstości występowania krwotoku wewnątrzczaszkowego. Jednakże, w jednym z badań, w którym zastosowano pojedynczą dawkę beraktantu w ratowaniu życia i jednym z badań, w którym profilaktycznie zastosowano dawki wielokrotne odsetek krwotoków wewnątrzczaszkowych u niemowląt, które otrzymały beraktant był istotnie statystycznie większy niż w grupach kontrolnych (odpowiednio 63,3% w porównaniu do 30,8%, $P=0,001$ oraz 48,8% w porównaniu do 34,2%, $P=0,047$).

W badaniach klinicznych przeprowadzonych po wprowadzeniu leku na rynek, którymi objęto około 8100 noworodków, odsetek krwotoków był mniejszy niż w badaniach kontrolowanych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono wpływu beraktantu na wyniki rutynowych badań laboratoryjnych, tzn. liczbę białych krwinek oraz stężenia sodu, potasu, bilirubiny i kreatyniny w surowicy.

Przy użyciu testu immunoelektroforetycznego typu Western Blot przebadano na obecność przeciwciał dla związanych z surfaktantem białek SP-B i SP-C ponad 4300 próbek osocza pobranych przed leczeniem i po leczeniu beraktantem od około 1500 pacjentów. Nie wykryto przeciwciał klasy IgG lub IgM.

Wiadomo, że u przedwcześnie urodzonych niemowląt występuje wiele powikłań. W kontrolowanych badaniach klinicznych występowały podane niżej działania niepożądane; odsetek powikłań u noworodków leczonych beraktantem i w grupach kontrolnych nie różnił się, a żadne z powikłań nie związane było ze stosowaniem beraktantu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Koagulopatia, trombocytopenia, rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe

Zaburzenia endokrynologiczne

Krwotok nadnerczy, nieprawidłowe wydzielanie ADH

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hiperfosfatemia, nietolerancja pokarmu

Zaburzenia układu nerwowego

Drgawki

Zaburzenia serca

Częstoskurcz, częstoskurcz komorowy, niewydolność serca, zatrzymanie akcji serca i oddychania, silniejsze uderzenie koniuszkowe serca, przetrwałe krążenie płodowe, całkowicie wadliwy powrót żylny z płuc

Zaburzenia naczyniowe

Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zakrzep tętnicy, zator powietrzny

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zagęszczenie tkanki płucnej wskutek nacieku, pojawienie się krwi w rurce intubacyjnej, pogorszenie stanu po odłączeniu respiratora, dekompensacja oddechowa, zwężenie podgłośniowe, porażenie przepony, niewydolność oddechowa

Zaburzenia żołądka i jelit

Wzdęcie brzucha, krwotok z przewodu pokarmowego, perforacja jelit, skręt jelita, zawał jelita, wrzód trawienny w wyniku stresu, przepuklina pachwinowa

Zaburzenia wątroby

Niewydolność wątroby

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niewydolność nerek, krwimocz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Gorączka, pogorszenie stanu ogólnego

Ocena odległych następstw stosowania leku

Dotychczas nie stwierdzono odległych powikłań lub następstw leczenia beraktantem.

Badania z zastosowaniem pojedynczej dawki

Ocena dokonana po 6 miesiącach w grupie 232 dobranych wiekiem niemowląt (w tym 115 leczonych beraktantem) nie wykazała istotnych z klinicznego punktu widzenia różnic między grupami leczonymi i nie leczonymi pod względem objawów ze strony płuc i układu nerwowego, częstości występowania lub ciężkości retinopatii u wcześniaków, powtórných przyjęć do szpitala, wzrostu oraz objawów alergii.

Badania z zastosowaniem dawek wielokrotnych

U 631 dobranych wiekiem (w tym 345 leczonych beraktantem) z 916 niemowląt, które przeżyły dokonano po 6 miesiącach życia oceny klinicznej. U niemowląt, które otrzymały beraktant było istotnie mniej przypadków porażenia mózgowego oraz potrzeby dodatkowego stosowania tlenu w porównaniu z kontrolą. W czasie prowadzenia badania świszczący oddech obserwowano częściej u niemowląt, które otrzymały beraktant, choć nie było różnic w stosowaniu leczenia rozszerzającego oskrzela.

Istnieją dane z końcowej oceny klinicznej uzyskane po 12 miesiącach od zastosowania dawek wielokrotnych beraktantu u 521 (w tym 272 leczonych beraktantem) z 909 niemowląt, które przeżyły. W przeciwieństwie do wyników uzyskanych po 6 miesiącach u niemowląt leczonych beraktantem było istotnie mniej przypadków świszczącego oddechu. Po 12 miesiącach nie było różnic w częstości występowania porażenia mózgowego.

W grupie dobranych wiekiem 429 niemowląt (w tym 226 leczonych beraktantem) z 906, które przeżyły zakończono ocenę kliniczną po 24 miesiącach od podania produktu leczniczego. W grupie niemowląt leczonych beraktantem obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania rżenia grubołańkowego, świszczącego oddechu i szybkiego oddychania. Nie stwierdzono innych różnic.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania beraktantu. W oparciu o dane otrzymane w badaniach na zwierzętach można przypuszczać, że przedawkowanie może spowodować ostrą obturację dróg oddechowych. Należy wtedy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe.

Po podaniu beraktantu mogą przejściowo wystąpić rżenia i wilgotne szmery oddechowe, ale nie wskazuje to na przedawkowanie. Nie ma potrzeby odsysania wydzieliny z dróg oddechowych przez rurkę intubacyjną lub podejmowania innych działań, jeśli nie wystąpią wyraźne oznaki obturacji dróg oddechowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne fosfolipidy; kod ATC: R 07 AA 02

Endogenny surfaktant płucny obniża napięcie powierzchniowe pęcherzyków płucnych podczas oddychania i zabezpiecza pęcherzyki przed zapadaniem się w wyniku działania ciśnienia zewnątrzpęcherzykowego. W płucach wcześniaków wytwarzana jest niewystarczająca ilość surfaktantu płucnego, co jest przyczyną występowania u nich zespołu zaburzeń oddychania (RDS). Beraktant uzupełnia niedobór endogennego surfaktantu i przywraca działanie powierzchni pęcherzyków płucnych u tych niemowląt.

In vitro, beraktant w sposób powtarzalny obniża minimalne napięcie powierzchniowe do wartości poniżej 8 dyn/cm ($8 \cdot 10^{-5}$ N/cm) w pomiarach dokonywanych za pomocą miernika napięcia

powierzchniowego z zastosowaniem metody pulsującego pęcherzyka i wagi Wilhelmy'ego. *In situ*, beraktant przywraca funkcję wyizolowanych płuc szczura, w których sztucznie uzyskano niedobór surfaktantu. *In vivo*, pojedyncze dawki beraktantu prowadzą do poprawy wartości ciśnienia i objętości płuc, podatności płuc i nasycenia tlenem u przedwcześnie urodzonych królików i owiec.

Dane kliniczne

Działanie kliniczne beraktantu wykazano w sześciu badaniach z zastosowaniem pojedynczej dawki produktu leczniczego i czterech badaniach z użyciem dawek wielokrotnych. Były to kontrolowane wieloośrodkowe badania kliniczne, którymi objęto blisko 1700 niemowląt. Trzy badania otwarte, w tym badanie związane z wprowadzeniem leku do badań klinicznych, przeprowadzono u ponad 8500 niemowląt. We wszystkich badaniach stosowano dawkę beraktantu wynoszącą 100 mg fosfolipidów/kg mc., ustaloną na podstawie opublikowanych doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego Surfaktant TA, będącego beraktantem w postaci liofilizowanego proszku o tym samym składzie co produkt leczniczy Survanta.

Badania nad profilaktycznym zastosowaniem produktu leczniczego

U noworodków o urodzeniowej masie ciała 600-1250 g (urodzonych jak szacowano w 23-29 tygodniu życia płodowego) przeprowadzono dwa badania, w których zastosowano wielokrotne dawki produktu leczniczego. Pierwszą dawkę beraktantu podawano w ciągu 15 minut po urodzeniu, aby zapobiec powstaniu zespołu zaburzeń oddychania (RDS). W przypadku rozwinięcia się zespołu zaburzeń oddychania (RDS) wymagającego sztucznej wentylacji przy frakcji tlenu wdychanego $Fi_{O_2} \geq 0,30$ podawano do trzech dodatkowych dawek beraktantu w pierwszych 48 godzinach po urodzeniu, co sześć godzin. Wyniki badań uzyskane w 28 dniu życia przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2

Badanie 1			
	Beraktant	Grupa kontrolna	Wartość P
Liczba badanych noworodków	119	124	-
Częstość występowania RDS (%)	27,6	63,5	<0,001
Zgony spowodowane RDS (%)	2,5	19,5	<0,001
Zgony lub dysplazja oskrzelowo - płucna (BPD) spowodowane RDS (%)	48,7	52,8	0,536
Zgony z różnych przyczyn (%)	7,6	22,8	0,001
Przecieki płucne* (%)	5,9	21,7	0,001
Rozedma śródmiąższowa płuc (%)	20,8	40,0	0,001
* Odma opłucnowa lub odma osierdziowa			
Badanie 2**			
	Beraktant	Grupa kontrolna	Wartość P
Liczba badanych noworodków	91	96	-
Częstość występowania RDS (%)	28,6	48,3	0,007
Zgony spowodowane RDS (%)	1,1	10,5	0,006
Zgony lub dysplazja oskrzelowo - płucna (BPD) spowodowane RDS (%)	27,5	44,2	0,018
Zgony z różnych przyczyn*** (%)	16,5	13,7	0,633
Przecieki płucne* (%)	14,5	19,6	0,374
Rozedma śródmiąższowa płuc (%)	26,5	33,2	0,298

- * Odma opłucnowa lub odma osierdziowa
- ** Badanie przerwano
- *** Liczba przypadków zgonów w grupie przyjmującej beraktant była istotnie większa. Większa liczba zgonów w tej grupie była wynikiem sumy wszystkich zgonów.

Badania nad zastosowaniem produktu leczniczego w ratowaniu życia

Noworodki o urodzeniowej masie ciała 600 – 1750 g, z zespołem zaburzeń oddychania wymagającym sztucznej wentylacji przy frakcji tlenu wdychanego $Fi_{O_2} \geq 0,40$, zostały objęte dwoma badaniami nad zastosowaniem wielokrotnych dawek beraktantu do ratowania życia. Pierwszą dawkę produktu leczniczego podawano po rozwinięciu się RDS, przed ósmą godziną życia. Noworodki jeśli wymagały sztucznej wentylacji, a wartość Fi_{O_2} wynosiła $\geq 0,30$ mogły otrzymać do trzech dawek dodatkowych w pierwszych 48 godzinach, co 6 godzin. Wyniki badań w 28 dniu życia przedstawione są w Tabeli 3.

Tabela 3

Badanie 3*			
	Beraktant	Grupa kontrolna	Wartość P
Liczba badanych noworodków	198	193	-
Częstość występowania RDS (%)	11,6	18,1	0,071
Zgony lub dysplazja oskrzelowo - płucna (BPD) spowodowane RDS (%)	59,1	66,8	0,102
Zgony z różnych przyczyn (%)	21,7	26,4	0,285
Przecieki płucne** (%)	11,8	29,5	< 0,001
Rozedma śródmiąższowa płuc (%)	16,3	34,0	< 0,001
Badanie 4			
	Beraktant	Grupa kontrolna	Wartość P
Liczba badanych noworodków	204	203	-
Częstość występowania RDS (%)	6,4	22,3	< 0,001
Zgony lub dysplazja oskrzelowo - płucna (BPD) spowodowane RDS (%)	43,6	63,4	< 0,001
Zgony z różnych przyczyn (%)	15,2	28,2	0,001
Przecieki płucne** (%)	11,2	22,2	0,005
Rozedma śródmiąższowa płuc (%)	20,8	44,4	< 0,001
* Badanie przerwano			
** Odma opłucnowa lub odma osierdziowa			

Natychmiastowe działania kliniczne

Znaczna poprawa utlenowania krwi może nastąpić w ciągu kilku minut po podaniu beraktantu.

Wszystkie kontrolowane badania kliniczne dostarczyły danych dotyczących natychmiastowego oddziaływania beraktantu na następujące parametry: stosunek ciśnienia cząstkowego tlenu w krwi tętniczej i pęcherzykach płucnych ($a/A P_{O_2}$), Fi_{O_2} i średnie ciśnienie w drogach oddechowych (MAP) w pierwszych 48 - 72 godzinach życia. Znaczna poprawa tych parametrów utrzymywała się przez 48 - 72 godziny u noworodków, którym podawano beraktant w czterech badaniach nad zastosowaniem pojedynczej dawki produktu leczniczego do ratowania życia, dwóch badaniach nad zastosowaniem dawek wielokrotnych oraz dwóch badaniach nad zastosowaniem profilaktycznym dawek wielokrotnych. W badaniach nad profilaktycznym zastosowaniem dawki pojedynczej zaobserwowano istotną poprawę wartości Fi_{O_2} .

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Beraktant podawany jest bezpośrednio do tkanki docelowej, tzn. płuc, gdzie wywiera działanie biofizyczne na powierzchni pęcherzyków. U przedwcześnie urodzonych królików i jagniąt, które mają niedobór surfaktantu, klirens pęcherzykowy radioaktywnie znakowanych lipidowych składników beraktantu jest szybki. Większa część dawki wiąże się z płucami w ciągu kilku godzin od podania, a lipidy włączają się w przemiany metaboliczne endogenego surfaktantu. U dorosłych zwierząt posiadających wystarczające ilości surfaktantu klirens surfaktantu jest szybszy niż u przedwcześnie urodzonych i młodych zwierząt. U dorosłych zwierząt powtórne wykorzystanie i recykling surfaktantu były mniejsze.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono oddziaływania beraktantu na metabolizm endogenego surfaktantu. Inkorporacja prekursora i następująca po niej sekrecja wysyczonej fosfatydylocholicy u przedwcześnie urodzonych owiec nie zmieniają się w wyniku działania beraktantu.

Brak danych o metabolizmie związanych z surfaktantem białek zawartych w produkcie leczniczym. Nie zbadano eliminacji produktów metabolizmu z organizmu ludzkiego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Beraktant w dawkach do 500 mg fosfolipidów/kg mc./dobę podawano podskórnie nowonarodzonym szczurom przez 5 dni. Szczury rozwijały się normalnie i nie obserwowano działań niepożądanych u ich potomstwa.

Badania mutagenności beraktantu dały wyniki negatywne. Nie badano działania rakotwórczego beraktantu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dipalmitynian fosfatydylocholicy q.s.
Kwas palmitynowy q.s.
Tripalmitynian q.s.
Chlorek sodu q.s.
Woda do wstrzykiwań do 1,0 ml
Sodu wodorotlenek q.s.
Kwas solny q.s.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka po 4 ml

1 fiolka po 8 ml

Fiolka ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sposób przygotowania zawiesiny

Przed podaniem fiolkę z beraktantem należy dokładnie obejrzeć, aby sprawdzić, czy substancja nie jest przebarwiona. Beraktant jest barwy białawej do jasnobrażowej.

Jeśli podczas przechowywania w fiolce pojawił się osad, fiolkę należy delikatnie obrócić (**nie wstrząsać**) w celu przywrócenia właściwej konsystencji. Podczas manipulacji fiolką może nastąpić niewielkie spienienie produktu leczniczego, które wynika z jego właściwości.

Beraktant należy przechowywać w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C. Przed podaniem, produkt leczniczy należy ocieplić przez pozostawienie w temperaturze pokojowej przez co najmniej 20 minut lub ogrzewanie w dłoni przez co najmniej 8 minut. **Nie należy sztucznie podgrzewać fiołki.** Jeśli dawka ma być podana profilaktycznie, przygotowanie produktu leczniczego należy rozpocząć przed urodzeniem się dziecka.

Nie otwarte fiołki z beraktantem, które zostały ocieplone do temperatury pokojowej, można przed upływem 24 godzin od ocieplenia z powrotem umieścić w lodówce i przechowywać w celu zużycia w przyszłości. Leku nie należy ocieplać i powtórnie oziębiać w lodówce częściej niż jeden raz. **Po otwarciu fiołka z lekiem może być użyta tylko raz. Fiołkę z resztką leku należy wyrzucić.**

Produkt leczniczy gotowy do użycia. Nie rozcieńczać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7456

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 grudnia 1997

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 maja 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02/2016