

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SURVANTA 200 mg / 8 mL intratrakeal süspansiyon içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: beraktant	<u>1,0 mL 'de</u>
Toplam Fosfolipidler	25 mg
Bovın Akciğer Lipidleri (ABD akciğerleri)	q.s.*
Bovın Akciğer Lipidleri (Yeni Zelanda yetişkin akciğerleri)	
Bovın Akciğer Lipidleri (Yeni Zelanda yenidoğan (buzağı), akciğerleri) kullanılır.	
Disatüre Fosfatidilkolin	11 - 15,5 mg
Dipalmitoil fosfatidilkolin (L-Alfa), İngiltere kullanılır.	q.s.*
Serbest Yağ Asitleri	1,4 - 3,5 mg
Palmitik asid, UK kullanılır	q.s.*
Trigliseridler	0,5 - 1,75 mg
Tripalmitin, UK kullanılır	q.s.*
Protein	0,1-1,0 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril intratrakeal süspansiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SURVANTA, prematüre bebeklerde, Respiratuvar Distres Sendromu'nun (RDS) (hiyalin membran hastalığı) önlenmesinde ve tedavisinde ("kurtarma") endikedir. SURVANTA, RDS insidansını, RDS 'ye bağlı mortaliteyi ve hava kaçağı komplikasyonlarını belirgin olarak azaltır.

Önleme: Doğum ağırlığı 1250 gramın altında olan ya da surfaktan yetmezliği bulunan prematüre bebeklerde SURVANTA, mümkün olduğu kadar çabuk, tercihen doğumdan sonra ilk 15 dakika içinde uygulanır.

Kurtarma: RDS'si röntgenle teyit edilmiş ve mekanik ventilasyona ihtiyaç gösteren bebekleri tedavi etmek için mümkün olduğu kadar çabuk, tercihen doğumdan sonra ilk 8 saat içinde SURVANTA uygulanır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Yalnızca intratrakeal kullanım içindir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önemli uygulama talimatları

SURVANTA entübasyon, ventilatör kullanımı ve prematüre bebek bakımı konusunda deneyimli hekimler tarafından ya da onların gözetiminde uygulanmalıdır. Bir kişi ilacı verirken diğer bir kişinin çocuğu uygun pozisyonda tutup; gözlemesi uygulamayı kolaylaştırır.

Önerilen doz aşağıdaki gibidir:

SURVANTA'nın her dozu, doğum ağırlığı başına 100 mg fosfolipittir (maksimal doz 4 mL/kg). SURVANTA DOZ CETVELİ değişik doğum ağırlıklarına ait dozları göstermektedir.

Önleme uygulaması yapılıyorsa, doğumdan sonra mümkün olduğu kadar çabuk, tercihen ilk 15 dakika içinde uygulama yapılmalıdır.

Kurtarma işlemi yapılıyorsa, RDS tedavisi amacıyla bebek ventilatöre bağlandıktan sonra mümkün olduğu kadar kısa sürede ilk doz uygulanmalıdır.

SURVANTA DOZ CETVELİ			
Kilo (gram)	Total Doz (ml)	Kilo (gram)	Total Doz (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

Yaşamın ilk 48 saati içinde SURVANTA 'nın dört dozu uygulanabilir. Uygulama 6 saatten daha az aralıklarla yapılmamalıdır.

Tekrar SURVANTA uygulamasına duyulan ihtiyaç respiratuvar distressin sürmesiyle bağlantılıdır. Önleme işlemi uygulanan bebeklerde ek doz verilmeden önce RDS'nin radyografik teyidi sağlanmalıdır.

Uygulama şekli

SURVANTA süspansiyonunun hazırlanması:

Uygulamadan önce, renk değişikliği açısından SURVANTA gözle kontrol edilmelidir. SURVANTA'nın rengi beyazımsı - açık kahverengidir. Saklama sırasında çökelti oluştuysa, dispersiyonu sağlamak için flakon yavaşça döndürülmelidir (ÇALKALAMAYINIZ). Beraktantı filtre etmeyiniz. İşlemler sırasında yüzeyde biraz köpüklenme oluşabilir, bu ürünün doğal bir özelliğidir.

SURVANTA, buzdolabında saklanır (2° - 8°C). Uygulamadan önce, SURVANTA, oda sıcaklığında en az 20 dakika bırakılarak ya da elde en az 8 dakika tutularak ısıtılmalıdır. Yapay ısıtma yöntemleri kullanılmamalıdır. Önleyici doz verilecekse SURVANTA'nın hazırlanmasına bebeğin doğumundan önce başlanmalıdır.

Oda sıcaklığında bekletilmiş olan, açılmamış ve kullanılmamış SURVANTA flakonları, ısıtma işleminden sonraki 24 saat içinde yeniden buzdolabına konarak ileride kullanılabilir. SURVANTA 24 SAATTEN DAHA UZUN SÜRE BUZDOLABINDAN UZAKLAŞTIRILMAMALIDIR. İLACIN ODA SICAKLIĞINDA ISITILIP YENİDEN BUZDOLABINA KONMA İŞLEMİ BİR DEFAYI AŞMAMALIDIR. Bir defalık kullanıma mahsus SURVANTA flakonlarının her biri yalnızca bir defa kullanılmalıdır. İçinde ilaç kalmış olan flakonlar atılmalıdır.

SURVANTA, KULLANIM ÖNCESİ, SULANDIRMA YA DA SES DALGALARINA MARUZ KALMA İHTİYACI GEREKTİRMEZ.

Genel uygulama yöntemleri

Seçilen prosedüre göre her doz ya tek bolus olarak verilir ya da fraksiyonel dozlara bölünür. Her fraksiyonel doz **iki yarım doza** veya **dört çeyrek doza** bölünerek bebek farklı pozisyondayken uygulanabilir.

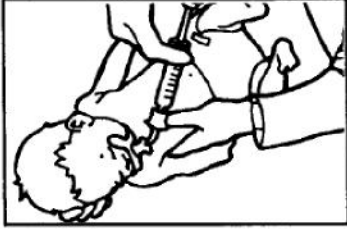
SURVANTA'yı iki yarım dozda uygulamak için önerilen pozisyonlar şöyledir:

- Baş ve vücut yaklaşık 45° sağa dönmüş.
- Baş ve vücut yaklaşık 45° sola dönmüş.

SURVANTA'yı dört çeyrek dozda uygulamak için önerilen pozisyonlar şöyledir:

- Baş ve vücut biraz (5 - 10°) aşağı eğilmiş durumda, baş sağa dönmüş.
- Baş ve vücut biraz (5 - 10°) aşağı eğilmiş durumda, baş sola dönmüş.
- Baş ve vücut biraz (5 - 10°) yukarı kalkmış durumda, baş sağa dönmüş.
- Baş ve vücut biraz (5 - 10°) yukarı kalkmış durumda, baş sola dönmüş.

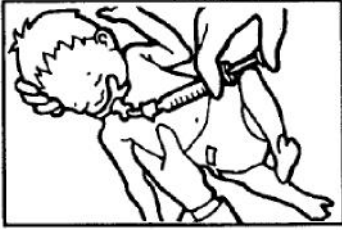
Dört çeyrek doz için pozisyonlar aşağıda resimlendirilmiştir.



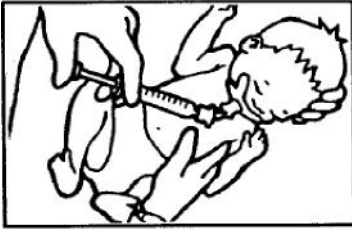
1. Bebeğin başı ve vücudu aşağı doğru tutulmuş, baş sağa dönmüş.



2. Baş ve vücut aşağı doğru tutulmuş, baş sola dönmüş.



3. Baş ve vücut yukarı kaldırılmış, baş sağa dönmüş.



4. Baş ve vücut yukarı kaldırılmış, baş sola dönmüş.

Uygulama

Mekanik olarak ventile edilmiş hastalarda" end - hole" kateter yoluyla uygulama

Büyük bir iğne (örneğin; en azından 20'lik) ile flakonun içeriği plastik bir enjektöre yavaşça alınır.

Önceden ölçülmüş 5 Fransız end-hole kateteri enjektöre takılır. Kateter SURVANTA ile doldurulur. Enjektörde tam gerekli doz kalsın diye SURVANTA'nın fazlası kateterden atılır.

SURVANTA'yı uygulamadan önce, endotrakeal kanalın konumu ve açıklığı kontrol edilmelidir. SURVANTA'nın uygulanmasından önce endotrakeal kanalın aspirasyonu hekimin isteğine bağlıdır. Uygulamaya geçmeden önce bebek stabilize edilmelidir.

Bebek önerilen pozisyonlardan birine uygun hale getirilir.

5 Fransız end-hole kateteri endotrakeal tüpe yerleştirilir. Kateterin ucunun bebeğin karinasının üstündeki endotrakeal tüpün sonuna gelmesi için kateterin boyu kısaltılmalıdır. SURVANTA ana

bronşlara uygulanmamalıdır. İlk fraksiyonel doz kateterden yavaşça, 2-3 saniye içinde verilmelidir.

İlk fraksiyonel dozun uygulanmasından sonra, kateter endotrakeal tüpten çıkartılır ve infant manuel olarak 30 saniye boyunca ya da klinik olarak stabil hale gelene kadar ventile edilir. Siyanozu önlemek için, yeterli oksijen ve uygun hava değişimini ve göğüs duvarı hareketini sağlamak için yeterli pozitif basınç ile ventile edilmelidir.

Klinik çalışmalarda, ilk fraksiyonel dozun uygulanmasından hemen önce, bebeğin bağlandığı ventilatörün hızı dakikada 60'a, solunum süresi 0,5 saniyeye, FiO2 1,0'e ayarlanır.

İnfant stabil hale geldiğinde, bir sonraki doz için bebeğin pozisyonu yeniden ayarlanır.

Diğer kalan fraksiyonel dozlar da aynı işlem uygulanarak verilir. Son dozun verilmesinden sonra, içindekiler fişkırtılmadan kateter çıkartılır. Solunum yolu obstrüksiyonu belirtileri oluşmadıkça uygulamadan sonra 1 saat süreyle bebek aspire edilmez.

Mekanik olarak ventile edilmiş hastalarda çift-lümenli endotrakeal tüpün sekonder lümeni yoluyla uygulama

Bebeğin uygun ölçüdeki çift - lümenli endotrakeal tüp ile entübe edildiğinden emin olunuz. Büyük bir iğne ile (örneğin en azından 20 gauge) flakonun içeriği plastik bir enjektöre yavaşça alınır.

SURVANTA'yı uygulamadan önce, endotrakeal tüpün konumu ve açıklığı kontrol edilmelidir. SURVANTA'nın uygulanmasından önce endotrakeal tüpün aspirasyonu hekimin isteğine bağlıdır. Uygulamaya geçmeden önce bebek stabilize edilmelidir.

SURVANTA'yı içeren enjektör sekonder lümenine takılır. Bebek önerilen pozisyonlardan birine uygun hale getirilir ve ilk fraksiyonel doz sekonder lümeninden, 2-3 saniyede, ventilasyonu kesmeden, yavaşça enjekte edilir. Eğer ventilasyon elle yapılıyorsa, infant 30 saniye boyunca ya da klinik olarak stabil hale gelene kadar ventile edilir. Siyanozu önlemek için yeterli oksijen ve uygun hava değişimini ve göğüs duvarı hareketini sağlamak için yeterli pozitif basınç ile ventile edilmelidir.

Bir sonraki doz için bebeğin pozisyonu yeniden ayarlanır. Diğer kalan fraksiyonel dozlar da aynı işlem uygulanarak verilir. Son fraksiyonel dozun uygulanmasından sonra, enjektör sekonder lümeninden çıkartılır. SEKONDER LÜMENİ YIKAMAK İÇİN 0,5 ml HAVA ENJEKTE EDİLİR VE KAPATILIR.

Spontan soluyan hastalarda uygulama

Entübasyon surfaktan ekstübasyon (INSURE)

Yukarıda tarif edildiği gibi entübasyon ve kateterizasyonun ardından, doğum odasında veya daha sonra yenidoğan ünitesine alındıktan sonra bebek nötral pozisyona getirilir ve doz 1 ila 3 dakika boyunca tek bir bolus olarak yavaşça enjekte edilir. Uygulama sonrası, bir torbalama tekniği kullanılır ve klinik olarak endike olduğu şekilde ekstübasyona ve Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (CPAP)'a devam edilir.

Daha az invazif sürfaktan uygulama (LISA)

Dozu entübasyonsuz uygulamak için küçük çaplı bir kateter kullanılabilir. Bu gibi durumlarda, ses tellerinin laringoskopi ile görüntülenmesiyle kateter doğrudan trakeanın içine yerleştirilir ve doz yavaşça 1 ila 3 dakika boyunca tek bir bolus olarak enjekte edilir. Uygulama sonrası, hemen kateter çıkarılır. Sürekli spontan solunumdan emin olunur ve tüm prosedür boyunca CPAP tedavisine devam edilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Bilinen bir kontrendikasyonu yoktur.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SURVANTA yalnızca intratrakeal uygulama içindir.

SURVANTA, oksijenasyonu ve akciğer kompliyansını hızlı biçimde etkiler. Bu nedenle, kullanımı entübasyon, ventilatör uygulaması ve prematüre bebek genel bakımı konusunda deneyimli hekimleri el altında bulundurabilen, tam gözetim altındaki kliniklerle sınırlandırılmalıdır. SURVANTA uygulanan bebekler, sistemik oksijen ve karbondioksidin arteriyel ya da transkütan ölçümleriyle birlikte sıkı kontrol altında tutulmalıdır.

SURVANTA'nın uygulanmasından sonraki dakikalar içinde oksijenasyonda belirgin iyileşmeler görülebilir. O nedenle hiperoksiyi önlemek için sistemik oksijenasyonun izlenmesi, sık ve özenli bir klinik gözetimin yapılması gereklidir.

Uygulama sırasında, geçici bradikardi atakları ve oksijen satürasyonunda azalma bildirilmiştir. Böyle bir durumda, uygulama kesilmeli ve durumu düzelterek uygun önlemler alınmalıdır. Durum düzeldikten sonra uygulamaya yeniden başlanır.

Uygulama sonrasında geçici olarak, solunum seslerinde kabalaşma ve raller oluşabilir. Solunum yolu obstrüksiyon belirtileri kesinleşmedikçe endotrakeal aspirasyon ya da diğer önlemler gerekmez.

Kontrollü klinik çalışmalarda, SURVANTA uygulanan bebeklerde tedavi sonrası nosokomial sepsis olasılığının arttığı gözlenmiştir. SURVANTA uygulanan bebeklerde sepsis riskinin artışı aynı bebeklerde mortalite artışıyla bağlantılı değildir. Neden olan organizmalar tedavi ve kontrol grubu bebeklerinin her ikisinde de aynıdır. Sepsis dışında, tedavi sonrası enfeksiyon oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur.

Doğum ağırlığı 600 gramdan az ya da 1750 gramdan çok olan bebeklerde SURVANTA uygulanması, kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiştir. RDS'de uygulanan deneysel tedavilerle (örneğin; yüksek frekanslı ventilasyon ya da ekstrakorporeal membran oksijenasyonu) birlikte SURVANTA kullanımına ilişkin kontrollü bir çalışma yoktur.

Kilogram başına 100 mg fosfolipidi aşan dozların, dört kereyi aşan uygulamanın, 6 saatte birden daha çok sıklıkla yapılan uygulamanın ya da doğumdan 48 saat sonra yapılan uygulamanın etkilerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim türü rapor edilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: Geçerli değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SURVANTA, sadece prematüre ve yenidoğan bebeklerde uygulanan bir üründür. Bundan dolayı bu bölüm geçerli değildir.

Gebelik dönemi

SURVANTA, sadece prematüre ve yenidoğan bebeklerde uygulanan bir üründür. Bundan dolayı bu bölüm geçerli değildir.

Laktasyon Dönemi

SURVANTA, sadece prematüre ve yenidoğan bebeklerde uygulanan bir üründür. Bundan dolayı bu bölüm geçerli değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite

SURVANTA, sadece prematüre ve yenidoğan bebeklerde uygulanan bir üründür. Bundan dolayı bu bölüm geçerli değildir.

4.7 Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

SURVANTA, sadece prematüre ve yenidoğan bebeklerde uygulanan bir üründür. Bundan dolayı bu bölüm geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen Etkiler

Klinik Araştırmalar

Mekanik olarak ventile edilmiş hastalar

En sık görülen advers etkiler uygulama (dozaj prosedürü) ile bağlantılıdır. Çoğul dozlu kontrollü klinik çalışmalarda SURVANTA'nın her dozu dört çeyrek doza bölünür. Her çeyrek doz, endotrakeal tüp ventilatörden kısa süreli ayrılarak, endotrakeal tüpe sokulan bir kataterden instile edilmiştir.

Spontan olarak bildirilen ya da klinik çalışmalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar, aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları, her sistem organ sınıfı içerisinde aşağıdaki düzene göre sıklık başlıkları altında sınıflandırılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Olay
Kardiyak hastalıklar	Çok Yaygın	Bradikardi
Vasküler hastalıklar	Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan	Solgunluk Vazokonstriksiyon Hipotansiyon Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın olmayan Yaygın olmayan Seyrek	Apne Hiperkapni Hipokapni
İncelemeler	Yaygın	Azalmış oksijen doygunluğu
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar	Yaygın olmayan Yaygın olmayan	Endotrakeal tüp reflüsü Endotrakeal tüp tıkanması

Klinik bir çalışmada, yukarıda belirtilen çeyrek doz uygulama rejimini, yukarıda açıklandığı gibi kesintili ventilasyonla iki yarım doz uygulaması ve kateterin kesintisiz ventilasyon ile endotrakeal tüpteki neonatal emme valfinden geçirilmesiyle gerçekleştirilen iki yarım doz uygulaması karşılaştırıldı. İlk dozda, kesintisiz ventilasyon uygulanan gruba göre çeyrek doz rejimi ($p = ,007$) olan grupta gözlenen endotrakeal tüp reflüsü anlamlı olarak daha azdı. İlk dozla birlikte, kesintisiz ventilasyonu olan grupta ($p = ,008$) iki yarım doz alan diğer gruba göre anlamlı olarak daha az oksijen desatürasyonu vardı. Daha sonraki dozlardan sonra bu olaylarda ve herhangi bir dozdan sonra kalp hızında hiçbir farklılık görülmemiştir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Prematüre bebeklerdeki eş zamanlı hastalıklar kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Tüm kontrollü çalışmalardaki oranlar Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 3			
Tüm kontrollü çalışmalar			
Eşzamanlı olay	Beraktant (%)	Kontrol (%)	P-Değeri*
Patent duktus arteriozus	46,9	47,1	0,814
İntrakraniyal hemoraji	48,1	45,2	0,241
Şiddetli intrakraniyal hemoraji	24,1	23,3	0,693
Pulmoner hava kaçağı	10,9	24,7	<0,001
Pulmoner interstisyel amfizem	20,2	38,4	<0,001
Nekrotizan enterokolit	6,1	5,3	0,427
Apne	65,4	59,6	0,283
Şiddetli apne	46,1	42,5	0,114
Tedavi sonrası sepsis	20,7	16,1	0,019
Tedavi sonrası enfeksiyon	10,2	9,1	0,345
Pulmoner hemoraji	7,2	5,3	0,166
* Kontrollü çalışmalarda grupları karşılaştıran P değeri			

Bütün kontrollü çalışmalar bir araya toplandığında intrakraniyal hemorajide fark yoktur. Ancak, tek dozlu çalışmaların birinde ve çoğul dozlu önleme çalışmalarının birinde intrakraniyal hemoraji oranı beraktant hastalarında kontrol hastalarına göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (sırasıyla, %63,3 ve %30,8, P=0,001; ve %48,8 ve %34,2, P=0,047). Yaklaşık 8100 bebeği içeren bir IND tedavisindeki oranı, kontrollü çalışmalardakinden daha düşük bulunmuştur.

Kontrollü klinik çalışmalarda, beraktantın sık yapılan aşağıdaki laboratuvar testlerinin sonuçları üzerinde bir etkisi olmamıştır: lökosit sayımı, serum sodyum, potasyum, bilirubin ve kreatinin.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaklaşık 1500 hastadan alınan 4300'den fazla serum numunesi, sürfaktanla ilişkili proteinler SP-B ve SP-C'ye karşı antikolar için yapılan Western Blot immünolojik testi ile test edilmiştir. IgG veya IgM antikoları tespit edilmemiştir.

Prematüre bebeklerde birçok başka komplikasyonun oluştuğu bilinmektedir. Kontrollü klinik çalışmalarda aşağıdaki durumlar bildirilmiştir. Komplikasyon oranları tedavi edilen ve kontrol grubundaki bebeklerde farklı değildir. Komplikasyonların hiçbiri SURVANTA'ya yüklenmemiştir.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Koagülopati, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Adrenal hemoraji, uygunsuz ADH sekresyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperfosfatemi, beslenme intoleransı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Nöbetler

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, ventriküler taşikardi, kalp yetmezliği, kardiyo-respiratuvar arest, apikal nabız artışı, persistan fetal dolaşım, total pulmoner venöz dönüş anomalisi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, hipertansiyon, aort trombozu, hava embolizmi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Akciğer konsolidasyonu, endotrakeal tüpte kan, ventilasyon cihazından ayrıldıktan sonra solunum durumunda bozulma olması, respiratuvar dekompanseasyon, subglottik stenoz, diyafragma paralizisi, solunum yetmezliği

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Abdominal distansiyon, gastrointestinal hemoraji, intestinal perforasyonlar, volvulus, barsak enfarktı, stres ülseri, inguinal herni

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatik yetmezlik

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Renal yetmezlik, hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, genel durumda kötüleşme

Pazarlama sonrası deneyim

Bugüne dek SURVANTA tedavisiyle uzun dönemli komplikasyonlar veya sekeller bulunmamıştır.

Tek doz çalışmaları

232 bebeğin (115'i tedavi edilmiştir) altı aylık (düzeltilmiş yaş) takip değerlendirmesinde, pulmoner ve nörolojik sekel, prematüre retinopatisi insidansı veya şiddeti, yeniden hastaneye yatış, büyüme veya alerjik belirtilerde tedavi grupları arasında klinik olarak önemli farklılıklar görülmemiştir.

Çoklu doz çalışmaları

Yaşayan 916 bebekten 631'inde (345'i tedavi edilmiştir) altı aylık (düzeltilmiş yaş) takip değerlendirmeleri tamamlanmıştır. Beraktant alan bebeklerde kontrol gruplarına göre önemli ölçüde daha az serebral palsi ve ek oksijene ihtiyaç olduğu görülmüştür. Bronkodilatör tedavide bir fark olmamasına rağmen, muayene sırasında hırıltılı solunum beraktant alan bebekler arasında daha sık görülmüştür.

Çoklu doz çalışmalarından elde edilen son on iki aylık takip verileri, hayatta kalan 909 bebekten 521'inden (272'si tedavi edilmiştir) elde edilebilmektedir. Altı aylık sonuçların aksine, beraktant alan bebeklerde kontrol gruplarına göre önemli ölçüde daha az hırıltı vardı. On iki ayda serebral palsi insidansında hiçbir fark görülmemiştir.

Yirmi dört aylık (düzeltilmiş yaş) değerlendirmeleri, hayatta kalan 906 bebeğin 429'unda (226'sı tedavi edilmiştir) tamamlanmıştır. Muayene sırasında ronküsler, hırıltılı solunum ve takipnesi olan beraktant alan bebek sayısı önemli ölçüde daha azdı. Başka herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

INSURE ve LISA teknikleri

INSURE ve LISA teknikleriyle elde edilen güvenilirlik sonuçları, bradikardi ve hipoksemi LISA'lı bazı vakalarda daha sık olarak bildirilmiş olsa da kontrol grubunda olanlar ile karşılaştırılabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

SURVANTA'ya ilişkin bir doz aşımı bildirilmemiştir. Hayvan deneylerinden elde edilen bulgulara göre, doz aşımına bağlı olarak akut solunum yolu obstrüksiyonu oluşabilir. Tedavisi semptomatik ve destekleyici nitelikte olmalıdır.

SURVANTA uygulamasından sonra geçici olarak solunum seslerinde kabalaşma ve raller duyulabilirse de bunlar doz aşımının işareti değildir. Solunum yolu obstrüksiyonuna ilişkin kesin belirtiler bulunmadıkça endotrakeal aspirasyon ya da diğer önlemler gerekmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Akciğer surfaktanları

ATC kodu: R07AA02

SURVANTA, sığır akciğerlerinden elde edilen doğal protein ve lipidlerin steril ve ajirojen salin süspansiyonudur. Yüzey aktivitesini optimize etmek amacıyla, sentetik olarak elde edilen 3 adet lipid ile takviye edilmiştir: Dipalmitoilfosfatidil kolin, palmitik asid ve tripalmitin. Sonuçta ortalama 25 mg/ml'lik fosfolipid ve 1 mg/ml'den daha az protein konsantrasyonu içeren bir kompozisyon sağlanır. İlaç beyazımsı açık kahverengi opak bir likittir. % 0,9 'luk sodyum klorür çözeltilisinde süspande olup, ısı ile sterilize edilmiştir. Koruyucu madde içermez. Protein içeriği, yaygın olarak SP-B ve SP-C diye bilinen, surfaktanla alakalı iki adet hidrofobik ve düşük moleküler ağırlıklı proteinden oluşmuştur. SP-A diye bilinen hidrofilik ve yüksek moleküler ağırlıklı olan surfaktanla alakalı proteini içermez.

Etki mekanizması:

Endojen pulmoner surfaktan, solunum sırasına alveollerin yüzeyindeki gerilimi azaltır ve dinlenme durumundaki transpulmoner basınçlarda kollapsa karşı alveolleri stabilize eder. Prematüre bebeklerde, pulmoner surfaktanın yetmezliği Respiratuvar Distres Sendromu'na (RDS) yol açar. SURVANTA, surfaktanın yerine geçerek bu bebeklerin akciğerlerindeki yüzey aktivitesini düzeltir.

Klinik çalışmaların tanımı

Mekanik olarak ventile edilmiş hastalar

Beraktantın klinik etkileri, yaklaşık 1700 infanti içeren altı tek dozlu ve dört çok dozlu randomize, çok merkezli, kontrollü klinik çalışmada kanıtlanmıştır. Tedavi IND dahil olmak üzere üç açık çalışma 8500'den fazla infanti içermekteydi. Tüm çalışmalarda her bir beraktant dozu, 100 mg fosfolipid/kg doğum ağırlığı şeklindeydi ve aynı bileşime sahip olan, beraktantın liyofilize toz dozaj formu olan Surfaktan TA ile yayınlanmış deneyimlere dayanmaktadır.

Önleme çalışmaları

600 ila 1250 g doğum ağırlığına ve 23 ila 29 haftalık tahmini gestasyonel yaşa sahip infantlar çok dozlu iki çalışmaya dahil edilmiştir. RDS gelişimini önlemek için doğumdan 15 dakika sonra bir doz beraktant verilmiştir. RDS daha sonra geliştirse ve infanti $FiO_2 \geq 0,30$ olan mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduysa, ilk 48 saatte her altı saatte bir sıklıkta üç doza kadar ilave doz verilmiştir. 28 günlük yaş çalışmalarının sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1			
Çalışma 1			
	Beraktant	Kontrol	P-Değeri
Çalışılan infant sayısı	119	124	--
RDS oranı (%)	27,6	63,5	<0,001
RDS nedeniyle ölüm (%)	2,5	19,5	<0,001
RDS nedeniyle ölüm ya da BPD (%)	48,7	52,8	0,536
Herhangi bir sebeple ölüm (%)	7,6	22,8	0,001
Hava sızıntısı* (%)	5,9	21,7	0,001
Pulmoner interstisyel amfizem (%)	20,8	40,0	0,001
* Pnömotoraks ya da pnömoperikardiyum			
Çalışma 2**			
	Beraktant	Kontrol	P-Değeri
Çalışılan infant sayısı	91	96	--
RDS oranı (%)	28,6	48,3	0,007
RDS nedeniyle ölüm (%)	1,1	10,5	0,006
RDS nedeniyle ölüm ya da BPD (%)	27,5	44,2	0,018
Herhangi bir sebeple ölüm*** (%)	16,5	13,7	0,633
Hava sızıntısı* (%)	14,5	19,6	0,374
Pulmoner interstisyel amfizem (%)	26,5	33,2	0,298
* Pnömotoraks ya da pnömoperikardiyum			
** Tedavi IND başlatıldığında çalışma sonlandırılmıştır.			
*** Beraktant grubunda hiçbir ölüm sebebi anlamlı şekilde artmamıştır, bu grupta daha yüksek ölüm sayısı tüm nedenlerin toplamından kaynaklanmaktadır.			

Kurtarma çalışmaları

Mekanik ventilasyon gerektiren ve $FiO_2 \geq 0,40$ olan RSD'li, 600 ila 1750 g doğum ağırlığına sahip infantlar çok dozlu iki çalışmaya dahil edilmiştir. Beraktantın ilk dozu RDS geliştikten sonra ve 8 saatlik yaştan önce verilmiştir. İnfantlar mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduysa ve $FiO_2 \geq 0,30$ ise, ilk 48 saatte her altı saatte bir sıklıkta üç doza kadar ilave doz almış olabilirler. 28 günlük yaş çalışmalarının sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2			
Çalışma 3*			
	Beraktant	Kontrol	P-Değeri
Çalışılan infant sayısı	198	193	--
RDS nedeniyle ölüm (%)	11,6	18,1	0,071
RDS nedeniyle ölüm ya da BPD (%)	59,1	66,8	0,102
Herhangi bir sebeple ölüm (%)	21,7	26,4	0,285

Hava sızıntısı** (%)	11,8	29,5	<0,001
Pulmoner interstisyel amfizem (%)	16,3	34,0	<0,001
Çalışma 4			
	Beraktant	Kontrol	P-Değeri
Çalışılan infant sayısı	204	203	--
RDS nedeniyle ölüm (%)	6,4	22,3	<0,001
RDS nedeniyle ölüm ya da BPD (%)	43,6	63,4	<0,001
Herhangi bir sebeple ölüm (%)	15,2	28,2	0,001
Hava sızıntısı** (%)	11,2	22,2	0,005
Pulmoner interstisyel amfizem (%)	20,8	44,4	<0,001
* Tedavi IND başlatıldığında çalışma sonlandırılmıştır.			
** Pnömotoraks ya da pnömoperikardiyum			

Fraksiyonel dozlar

Güvenlilik ve etkililiği gösteren klinik çalışmalarda, SURVANTA, endotrakeal tüpü ventilatörden ayırıp, bebeğin endotrakeal tüpüne takılan bir kateter aracılığıyla uygulanmıştır. Her doz yukarıda anlatıldığı gibi dört çeyrek doz olarak uygulanmıştır. Bu metot, çoğul-merkezli randomize klinik bir çalışmada 600 gram veya daha fazla ağırlıkta, mekanik ventilasyon gerektiren RDS'li 299 bebeği kapsayan diğer iki metotla mukayese edilmiştir. Değerlendirilen diğer iki metot şöyledir:

- İki yarım doz, endotrakeal tüpü ventilatörden ayırıp, kateteri endotrakeal tüpe yerleştirmek suretiyle verilir. İki yarım doz yukarıda anlatılan iki pozisyonda uygulanır.
- İki yarım doz, endotrakeal tüpü ventilatörden ayırmadan, kateteri endotrakeal tüpe bir neonatal emme valfi ile takarak verilir. İki yarım doz yukarıda anlatılan iki pozisyonda uygulanır.

Her 3 grup arasında ortalama FiO₂, a/APO₂, doğumdan 72 saat sonra MAP, pulmoner hava kaçağı insidansı, pulmoner interstisyel amfizem, patent duktus arteriozus veya doğumdan 72 saat sonra ölüm açısından önemli farklılıklar yoktur.

LISA tekniği

LISA uygulama metodu iki çok merkezli ve yedi tek merkezli olmak üzere değerlendirilmiştir. Toplam 745 infant, LISA yoluyla SURVANTA ile tedavi edildi, kontrol grubu olarak ilave 583 infant endotrakeal tüp yoluyla SURVANTA ile tedavi edildi. Tüm infantlarda 100 mg/kg doğum ağırlığı dozu uygulandı. Bireysel çalışma ortalama gebelik yaşları 25,3 hafta ile 32 hafta arasında değişmekte olup, ortalama ağırlıklar 610 g ile 1865 g arasında değişmekteydi. CPAP ve LISA ile tedavi edilen infantlarda, mekanik ventilasyona ihtiyaç azalmış, mekanik ventilasyon süresi azalmış, oksijen ihtiyacı azalmış, analjezikler ve sedatiflere ihtiyaç azalmış ve RDS nedeniyle bronkopulmoner displazi gelişme riski azalmıştır.

Akut klinik etkiler

Beraktant uygulamasının ardından dakikalar içerisinde oksijenasyonda belirgin gelişmeler yaşanabilir.

Beraktant ile yapılan tüm kontrollü klinik çalışmalar, beraktantın arteriyel alveoler oksijen oranı (a/APO₂), FiO₂ ve ortalama hava yolu basıncı (MAP) üzerindeki akut etkileri hakkında, ilk 48 ila 72 saatlik yaşam süresince bilgi sağlamıştır. Dört tek dozlu ve iki çok dozlu kurtarma çalışmasında ve iki çok dozlu önleme çalışmasında beraktant ile tedavi edilen infantlarda bu değişkenlerde önemli gelişmeler 48 ila 72 saat boyunca sürdürülmüştür. Tek dozlu önleme çalışmalarında FiO₂ önemli ölçüde iyileşmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

SURVANTA eksojen bir preparatı doğrudan akciğere verildiğinden, klasik klinik farmakokinetik parametreler (kan seviyeleri, plazma yarı ömrü, vb.) üzerinde çalışılmamıştır.

Dağılım

SURVANTA eksojen bir preparatı doğrudan akciğere verildiğinden, klasik klinik farmakokinetik parametreler (kan seviyeleri, plazma yarı ömrü, vb.) üzerinde çalışılmamıştır.

Biyotransformasyon

SURVANTA'nın metabolik olarak aktif surfaktan döngüsüne girdiğini belirten bazı geri alım ve salgılama durumları da gösterilmiştir.

Eliminasyon

Radyoaktif-etiketli fosfatidilkolin kullanılan klinik öncesi çalışmalarda, SURVANTA'nın üç günlük tavşanların akciğerlerinden temizlenme hızınının, doğal dana ya da koyun surfaktanlarıyla benzer olduğu gösterilmiştir (24 saat içerisinde yaklaşık %13).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Yeni doğan sıçanlara 500 mg fosfolipid/kg/gün'e kadar 5 gün boyunca subkütan olarak SURVANTA uygulanmıştır. Sıçanlar normal olarak üremişler ve yavrularında advers etkilere rastlanmamıştır. Mutajenite çalışmalarında negatif sonuçlar elde edilmiştir. SURVANTA ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi:

Sodyum klorür

Alkol (etanol)

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Distile su

Azot, NF

6.2 Geçimsizlikler

Sunulmamıştır.

6.3 Raf ömrü

18 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakonları 2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Işıktan korunmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

USP Tip I cam flakon ve faultless 5153, gri, klorobutil kauçuk tıpa. Her mililitresinde, %0,9 sodyum klorür solüsyonunda süspansiyon edilmiş 25 mg fosfolipid bulunur. Rengi beyazımsı-açık kahverengidir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2 Akkom Ofis Park, Kelif Plaza 3. Blok
Kat:16-17 34768 Ümraniye/İstanbul

Telefon: 0216 633 23 00

Fax: 0216 425 85 39

8. RUHSAT NUMARASI

134/40

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:10.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ