

abbvie

SURVANTA®
(beractanto)

**ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA
SUSPENSÃO INTRATRAQUEAL
25 MG/ML**

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com

LC

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****SURVANTA®****beractanto****(surfactante bovino adicionado)****APRESENTAÇÕES**

Suspensão intratraqueal estéril de:

- 25 mg/mL: Embalagem com frasco-ampola de dose única de 4 mL ou 8 mL

VIA INTRATAQUEAL**USO PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

SURVANTA® (beractanto) é composto por lípides e proteínas, suspensos em solução de cloreto de sódio a 0,9%, esterilizada por calor. SURVANTA® (beractanto) não contém conservantes. As variações especificadas para os componentes lipídicos e proteicos são:

Fosfolípides totais..... aproximadamente 25 mg/mL

Ácidos graxos livres..... 1,4 a 3,5 mg/mL

Triglicérides..... 0,5 a 1,75 mg/mL

Proteínas..... 0,1 a 1,0 mg/mL

Excipientes: cloreto de sódio, água para injetáveis, etanol, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

SURVANTA® (beractanto) é destinado à prevenção e tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) ou Doença da Membrana Hialina (DMH) neonatal. SURVANTA® (beractanto) reduz significativamente a incidência de SDR, a mortalidade dela decorrente e as complicações por escapes de ar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos clínicos de beractanto foram demonstrados em 06 estudos de doses simples e 04 estudos de doses múltiplas, randomizados e controlados envolvendo aproximadamente 1700 bebês. Três estudos clínicos abertos, incluindo o Tratamento IND, envolveram mais de 8500 pacientes. Cada dose de beractanto em todos os estudos foi de 100 mg fosfolipídeos/Kg de peso de nascimento e foi baseada em experiências publicadas com Surfactante TA, uma forma farmacêutica de pó liofilizado de beractanto contendo a mesma composição.

Estudos de Prevenção

Bebês de 600 a 1250 g de peso ao nascer e com 23 a 29 semanas de idade gestacional foram analisados em 02 estudos de múltipla-dose. A dose de beractanto foi administrada nos primeiros 15 minutos do nascimento para prevenir o desenvolvimento de SDR. Foram administradas até 03 doses adicionais nas primeiras 48 horas, uma

a cada 06 horas, se a SDR se desenvolvesse posteriormente e em crianças que necessitaram de ventilação mecânica com $\text{FiO}_2 \geq 0,30$. Os resultados dos estudos aos 28 dias de vida são apresentados na tabela a seguir:

Estudo 01			
	beractanto	Controle	Valor de P
Número de bebês estudados	119	124	-
Incidência de SDR (%)	27,6	63,5	<0,001
Morte por SDR (%)	2,5	19,5	<0,001
Morte por DBP devido à SDR (%)	48,7	52,8	0,536
Morte por qualquer razão (%)	7,6	22,8	0,001
Escapes de ar* (%)	5,9	21,7	0,001
Enfisema pulmonar intersticial (%)	20,8	40,0	0,001

Estudo 02**			
	beractanto	Controle	Valor de P
Número de bebês estudados	91	96	-
Incidência de SDR (%)	28,6	48,3	0,007
Morte por SDR (%)	1,1	10,5	0,006
Morte por DBP devido à SDR (%)	27,5	44,2	0,018
Morte por qualquer razão*** (%)	16,5	13,7	0,633
Escapes de ar* (%)	14,5	19,6	0,374
Enfisema pulmonar intersticial (%)	26,5	33,2	0,298

* pneumotorax ou pneumopericárdio
** Estudo descontinuado quando o tratamento IND foi iniciado
***Nenhuma causa de morte no grupo com beractanto foi significativamente aumentado; o maior número de mortes nesse grupo foi devido à soma de todas as causas

Estudos de Resgate

Bebês de 600 a 1750 g de peso ao nascer com SDR necessitando de ventilação mecânica e uma $\text{FiO}_2 \geq 0,40$ foram analisados em 02 estudos de resgate de múltipla dose. A dose inicial foi administrada após o desenvolvimento de SDR e antes dos bebês completarem 8 horas de vida. Os bebês poderiam receber até 3 doses adicionais nas primeiras 48 horas, uma a cada 6 horas, se fosse necessário ventilação mecânica e uma $\text{FiO}_2 \geq 0,30$. Os resultados dos estudos aos 28 dias de vida são apresentados na tabela a seguir:

Estudo 03*			
	beractanto	Controle	Valor de P
Número de bebês estudados	198	193	-
Morte por SDR (%)	11,6	18,1	0,071
Morte por DBP devido à SDR (%)	59,1	66,8	0,102
Morte por qualquer razão (%)	21,7	26,4	0,285
Escapes de ar** (%)	11,8	29,5	<0,001
Enfisema pulmonar intersticial (%)	16,3	34,0	<0,001

Estudo 04			
	beractanto	Controle	Valor de P
Número de bebês estudados	204	203	-

Morte por SDR (%)	6,4	22,3	<0,001
Morte por DBP devido à SDR (%)	43,6	63,4	<0,001
Morte por qualquer razão*** (%)	15,2	28,2	0,001
Escapes de ar** (%)	11,2	22,2	0,005
Enfisema pulmonar intersticial (%)	20,8	44,4	<0,001

* Estudo descontinuado quando o tratamento IND foi iniciado
 ** pneumotorax ou pneumopericárdio

Efeitos Clínicos Agudos

Pode ocorrer notada melhora na oxigenação dentro de minutos após a administração de beractanto. Todos os estudos clínicos controlados promoveram informações quanto aos efeitos agudos de beractanto sobre a razão de oxigênio arterial-alveolar (a/APO₂), FiO₂ e pressão média das vias aéreas (MAP) durante as primeiras 48 a 72 horas de vida. Melhorias significativas destas variáveis foram sustentadas por 48 a 72 horas em bebês tratados com beractanto em quatro estudos de resgate de dose simples e dois estudos de resgate de doses múltiplas. Nos estudos de prevenção de dose simples, a FiO₂ melhorou significativamente.

Referências Bibliográficas:

Caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com a Central de Relacionamento – Abbvie Line através do telefone 0800 022 2843.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

SURVANTA® (beractanto) é uma suspensão estéril, não pirogênica, de surfactante pulmonar, para uso intratraqueal. É um extrato natural de pulmões bovinos, suplementado com palmitato de colfoscerila (dipalmitoilfosfatidilcolina), ácido palmítico e tripalmitina para padronizar a composição e imitar as propriedades de diminuição de tensão superficial do surfactante natural dos pulmões. A composição resultante provê 25 mg/mL de fosfolípides e menos de 1,0 mg/mL de proteínas. Seu conteúdo de proteínas consiste de duas proteínas hidrofóbicas de baixo peso molecular, associadas ao surfactante, conhecidas como SP-B e SP-C. Não contém a proteína hidrofílica de alto peso molecular, conhecida como SP-A. SURVANTA® (beractanto) suspensão intratraqueal é apresentado como um líquido opaco esbranquiçado a marrom claro.

Farmacologia clínica

O surfactante pulmonar endógeno diminui a tensão da superfície alveolar durante a respiração, estabilizando os alvéolos contra colapsos em pressões transpulmonares no repouso. A deficiência do surfactante pulmonar causa a Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) em neonatos prematuros. SURVANTA® (beractanto) repõe o surfactante e restabelece a atividade da superfície alveolar nos pulmões desses neonatos. In vitro, SURVANTA® (beractanto) diminui a tensão superficial mínima dos alvéolos para menos de 8 dinas/cm, conforme medido pelo surfactômetro de bolha pulsante e estabilizador de superfície Wilhelmy. In situ, SURVANTA® (beractanto) restabelece a complacência pulmonar em pulmões extirpados de ratos com deficiência de surfactante provocada artificialmente. In vivo, uma dose única de SURVANTA® (beractanto) melhora a medida da pressão-volume dos pulmões, a complacência pulmonar e a oxigenação em coelhos e ovelhas prematuros.

SURVANTA® (beractanto) é administrado diretamente nos órgãos-alvos, os pulmões, onde o efeito biofísico ocorre na superfície alveolar. Em coelhos e cordeiros prematuros com deficiência de surfactante, a depuração alveolar de componentes lipídicos radiomarcados do SURVANTA® (beractanto) é rápida. A maioria das doses

incorpora-se ao pulmão dentro de horas após a administração, e os lípides seguem as mesmas vias de reutilização e reciclagem do surfactante endógeno. Em animais adultos surfactante-suficientes, a depuração do SURVANTA® (beractanto) é mais rápida do que em animais jovens e prematuros. Existe menos reutilização e reciclagem de surfactante em animais adultos. Experimentos limitados em animais não demonstraram efeitos do SURVANTA® (beractanto) no metabolismo do surfactante endógeno. Incorporação do precursor e subsequente secreção de fosfatidilcolina saturada em ovelhas prematuras não são alteradas pelo tratamento com SURVANTA® (beractanto). Não há informação disponível sobre o metabolismo de proteínas associadas ao surfactante do SURVANTA® (beractanto). O metabolismo em humanos não foi estudado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não foram definidas por estudos clínicos contraindicações específicas para SURVANTA® (beractanto).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

SURVANTA® (beractanto) deve ser utilizado somente pela via intratraqueal.

SURVANTA® (beractanto) pode afetar rapidamente a oxigenação e a complacência pulmonar. Portanto, seu uso deve ser restrito a instalações clínicas rigorosamente supervisionadas, com disponibilidade imediata de pessoal médico e de enfermagem experientes em intubação, procedimentos de ventilação e cuidados gerais de neonatos prematuros. O responsável pela administração de SURVANTA® (beractanto) deve permanecer com o neonato o tempo necessário para assegurar sua estabilidade. Neonatos recebendo SURVANTA® (beractanto) devem ser frequentemente monitorizados através de medidas arteriais ou transcutâneas de oxigênio e dióxido de carbono sistêmicos.

Durante o procedimento de administração, podem ocorrer episódios transitórios de bradicardia e diminuição da saturação de oxigênio. Neste caso, interromper a administração e adotar medidas apropriadas para aliviar essa condição. Após estabilização do neonato, reiniciar o procedimento de administração.

Gerais: roncos, estertores bolhosos ou crepitantes podem ocorrer transitoriamente após a administração de SURVANTA® (beractanto). Geralmente não é necessária aspiração endotraqueal ou outras medidas, a menos que sinais claros de obstrução das vias aéreas estejam presentes. Uma elevada probabilidade de sepse nosocomial pós-tratamento foi observada em estudos clínicos controlados em neonatos tratados com beractanto. O elevado risco de sepse, entretanto, não foi associado com taxa de mortalidade aumentada nesses neonatos. Os organismos causadores foram similares em neonatos tratados e em neonatos controles, não havendo diferença significativa entre grupos na frequência de infecções pós-tratamento outras que sepse.

O uso de SURVANTA® (beractanto) em neonatos com peso abaixo de 600 g ou acima de 1750 g não foi avaliado em estudos controlados. Não existe experiência com o uso de SURVANTA® (beractanto) associado a terapias experimentais para SDR (ex: ventilação de alta frequência ou oxigenação de membrana extracorpórea). Não existem informações sobre os efeitos de doses outras que 100 mg de fosfolípides/kg, mais de 4 doses, doses mais frequentes do que a cada 6 horas, ou administração após 48 horas de vida.

Cuidados e advertências para populações especiais

O beractanto não é indicado para uso adulto. Também não se sabe se o beractanto pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas ou se pode comprometer a capacidade reprodutiva.

Categoria de Risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Carcinogênese, mutagênese, dano à fertilidade: SURVANTA® (beractanto) em até 500 mg de fosfolípides/kg/dia foi administrado subcutaneamente em ratos prematuros por 5 dias. Os ratos se reproduziram normalmente, não havendo efeitos adversos observáveis em seus descendentes.

Estudos de mutagenicidade foram negativos. Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com SURVANTA® (beractanto).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação foi observada entre o beractanto e medicações comumente utilizadas em cuidados intensivos neonatais como catecolaminas, indometacina, tolazolina, pancurônio, fenobarbital, opiáceos, antibióticos e nutrientes parenterais. Medicações administradas no período pré-natal, como tocolíticos e corticosteroides, também não interferem com o uso do beractanto no neonato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar SURVANTA® (beractanto) a temperatura entre 2 e 8°C (refrigerador) e proteger da luz. Manter o frasco no cartucho até o momento antes do uso. Frascos utilizados que contêm sobras da medicação devem ser desprezados. Frascos não utilizados e não abertos de SURVANTA® (beractanto) deixados à temperatura ambiente, podem retornar para o refrigerador até 24 horas após o aquecimento e estocados para uso futuro. SURVANTA® (beractanto) não deve retornar à temperatura ambiente e ser novamente refrigerado por mais de uma vez.

Prazo de validade: Se armazenado nas condições recomendadas, o produto é válido por 18 meses a partir de sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

SURVANTA® (beractanto) é uma suspensão estéril e não pirogênica de surfactante pulmonar. Apresenta-se como um líquido opaco de coloração esbranquiçada a marrom clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USO

PARA ADMINISTRAÇÃO INTRATRAQUEAL SOMENTE. PRODUTO DE USO ÚNICO.

SURVANTA® (beractanto) deve ser administrado sob a supervisão de profissionais qualificados, com experiência em intubação, procedimentos de ventilação e cuidados gerais de neonatos prematuros.

Uma melhora acentuada na oxigenação, com consequente redução das necessidades de ventilação, geralmente ocorre minutos após a instilação do surfactante. Portanto, uma observação clínica frequente e cuidadosa, além da monitorização rigorosa da oxigenação sistêmica e pressão ventilatória são essenciais para evitar hiperóxia.

Prevenção: em neonatos prematuros com peso corporal abaixo de 1250 g ou com evidência de deficiência de surfactante, administrar SURVANTA® (beractanto) assim que possível, preferencialmente dentro de 15 minutos pós-parto.

Tratamento: para tratar neonatos com SDR confirmada por raio-X e com necessidade de ventilação mecânica, administrar SURVANTA® (beractanto) assim que possível, preferencialmente antes de completar 8 horas de vida.

Instruções de uso: o frasco-ampola é de dose única. Após aberto, a medicação não utilizada deve ser descartada. SURVANTA® (beractanto) deve ser inspecionado visualmente quanto à descoloração, antes da administração.

Algum sedimento pode ocorrer durante o armazenamento. Se isto ocorrer, rode o frasco suavemente (**não agite**) para dispersar novamente. Alguma espuma poderá ser observada na superfície do líquido durante o manuseio e é inerente à natureza do produto.

Antes da administração, o produto deve ser deixado por pelo menos 20 minutos a temperatura ambiente, ou aquecido nas mãos por pelo menos 8 minutos. **Métodos artificiais de aquecimento não devem ser utilizados.** Quando uma dose de prevenção for administrada, a preparação do SURVANTA® (beractanto) deve ser iniciada antes do nascimento do neonato.

SURVANTA® (beractanto) não requer reconstituição ou exposição ao ultrassom antes do uso.

Procedimentos gerais de administração: SURVANTA® (beractanto) é administrado intratraquealmente, por instilação, através de um cateter nº 5 French com orifício terminal, através de um dos seguintes modos: inserindo o cateter no tubo endotraqueal do neonato, desconectando-o rapidamente do ventilador; inserindo o cateter através de uma válvula de sucção neonatal sem desconectar o tubo endotraqueal do ventilador ou por instilação através do lumen secundário de um tubo endotraqueal com dois lúmens.

Se a droga for instilada através de um cateter com orifício terminal, o comprimento do cateter deve ser diminuído fazendo com que a ponta do cateter se projete logo além do tubo endotraqueal acima da carina do neonato. SURVANTA® (beractanto) não deve ser instilado nos brônquios.

Para assegurar a distribuição homogênea do surfactante nos pulmões, a experiência clínica recomenda que cada dose a ser administrada seja dividida em frações. Cada dose pode ser administrada em duas metades de dose ou em quatro quartos de dose. Cada fração de dose deve ser administrada com o neonato em posições diferentes.

O procedimento de administração de SURVANTA® (beractanto) pode ser facilitado se uma pessoa administrar a dose e outra posicionar e monitorar o neonato.

Para administrar SURVANTA® (beractanto) em duas metades de dose, as posições recomendadas são:

- Com o neonato na posição supina, cabeça e corpo virados aproximadamente 45° para a direita;
- Com o neonato na posição supina, cabeça e corpo virados aproximadamente 45° para a esquerda.



Para administrar SURVANTA® (beractanto) em quatro quartos de dose, as posições recomendadas são (ver ilustrações):



1. Cabeça e corpo inclinados 5-10° para baixo, com a cabeça virada para a direita (facilita a distribuição no quadrante superior direito);



2. Cabeça e corpo inclinados 5-10° para baixo, com a cabeça virada para a esquerda (facilita a distribuição no quadrante superior esquerdo);



3. Cabeça e corpo inclinados 5-10° para cima, com a cabeça virada para a direita (facilita a distribuição no quadrante inferior direito);



4. Cabeça e corpo inclinados 5-10° para cima, com a cabeça virada para a esquerda (facilita a distribuição no quadrante inferior esquerdo).

Diferentes métodos de administração de SURVANTA® (beractanto) foram avaliados em estudos clínicos controlados com 6 doses únicas e 4 doses múltiplas, os quais estabeleceram segurança e eficácia. SURVANTA® (beractanto) foi instilado através de cateter inserido no tubo endotraqueal do neonato brevemente desconectado do ventilador. Cada dose foi administrada em quatro quartos de dose, como descrito acima.

Este método de administração de SURVANTA® (beractanto) foi comparado a outros dois em um estudo clínico multicêntrico, randomizado envolvendo 299 neonatos pesando 600 g ou mais, com SDR e precisando de ventilação mecânica. Os outros dois métodos avaliados foram:

- duas metades de dose administradas por inserção do cateter através do tubo endotraqueal, enquanto, brevemente desconectado do ventilador, nas duas posições descritas acima.

- duas metades de dose administradas por inserção do cateter através de uma válvula de sucção neonatal dentro do tubo endotraqueal sem desconectá-lo do ventilador, nas duas posições descritas acima.

Não houve diferenças significativas entre os três grupos na média de FiO₂, a/APO₂, ou MAP com 72 horas, ou na incidência de perdas de ar pulmonar, enfisema intersticial pulmonar, dutos arteriosos patentes ou mortalidade, com 72 horas de idade. A administração de SURVANTA® (beractanto) usando um tubo endotraqueal de duplo lumen é funcionalmente equivalente ao uso da válvula de sucção neonatal, ou seja, a liberação de SURVANTA® (beractanto) pela porção distal do tubo endotraqueal sem interromper a ventilação mecânica. Este método deve produzir menos hipóxia e menos bradicardia no pós-dose imediato. Entretanto, não há diferença nos resultados de curto e longo prazo quando comparado com outros métodos de administração. O neonato já intubado com tubo endotraqueal de lumen único, não deve ser reintubado com tubo de duplo lumen com o único propósito de administrar SURVANTA® (beractanto).

Dose inicial: determinar a dose total de SURVANTA® (beractanto) a ser administrada através do ESQUEMA DE DOSES, baseado no peso corporal do neonato (ver o item POSOLOGIA). Retirar lentamente o conteúdo total de surfactante do frasco com uma seringa plástica, utilizando agulha de calibre grande (no mínimo 20G).
Não filtrar e evitar agitação, para não formar espuma.

Conectar o cateter nº 5 French de orifício terminal à seringa. Preencher o cateter com SURVANTA® (beractanto) e desprezar o excesso do produto, a fim de que apenas a dose total a ser administrada permaneça na seringa.

Antes da administração de SURVANTA® (beractanto), assegurar a adequada disposição e patência do tubo endotraqueal. Caso necessário, aspirar o tubo endotraqueal antes da administração. O neonato deve ser estabilizado antes da instilação do surfactante.

Na prevenção da SDR em crianças, obter o peso, intubar e estabilizar o neonato. Administrar a dose tão logo possível após o nascimento, preferencialmente dentro de 15 minutos pós-parto. Posicionar o neonato adequadamente e injetar suavemente a primeira fração através do cateter, em 2-3 segundos.

Após administrar a primeira fração, remover o cateter do tubo endotraqueal e ventilar manualmente o paciente com oxigênio suficiente para prevenir cianose, a uma frequência de 60 respirações/min, e pressão positiva suficiente para fornecer adequada troca de ar e movimentação da parede do tórax.

No tratamento da SDR, a primeira dose deve ser administrada tão logo o neonato seja colocado no ventilador para controle da SDR. Nos estudos clínicos, imediatamente antes da instilação do primeiro quarto de dose, o ventilador foi ajustado para uma F.R. de 60/minuto, tempo inspiratório de 0,5 segundo, e FiO₂ =1,0.

Posicionar o neonato adequadamente e injetar suavemente a primeira fração de dose através do cateter, em 2-3 segundos. Após a administração da primeira fração, remover o cateter do tubo endotraqueal e retornar o neonato para o ventilador.

Em ambas as indicações, ventilar o neonato por pelo menos 30 segundos ou até sua estabilização. Reposicionar o paciente para instilação da próxima alíquota.

Instilar as alíquotas restantes utilizando-se os mesmos procedimentos. Após a instilação de cada alíquota, remover o cateter e ventilar por pelo menos 30 segundos ou até a estabilização do neonato. Após a instilação da última fração de dose, remover o cateter sem esvaziá-lo. Não aspirar o neonato por 1 hora após a administração de SURVANTA® (beractanto), a menos que ocorram sinais significativos de obstrução das vias aéreas. Em centros onde houver disponibilidade de dispositivo (válvula) de sucção neonatal ou tubo endotraqueal de duplo lumen, SURVANTA® (beractanto) pode ser administrado em duas metades de dose sem desconectar o neonato do ventilador (ventilação ininterrupta). Se estiver usando um tubo endotraqueal de duplo lumen, depois da instilação da última fração, remover a seringa do lumen secundário, Injetar 0,5 mL de ar para esvaziar o lumen secundário e tampá-lo. Em qualquer um dos casos, após completar o procedimento de administração de doses, retomar os cuidados clínicos e ventilatórios habituais.

Repetições de doses: a dosagem de SURVANTA® (beractanto) para doses repetidas é também 100 mg de fosfolípides/kg e está baseada no peso corporal do neonato. O neonato não deverá ser repesado, e o ESQUEMA DE DOSES de SURVANTA® (beractanto) deverá ser utilizado para a determinação da dose total adequada.

A necessidade de doses adicionais de SURVANTA® (beractanto) é determinada pela persistência do desconforto respiratório. Significativas reduções na mortalidade devida à SDR foram observadas em estudos clínicos de múltiplas doses com SURVANTA® (beractanto), utilizando-se o seguinte critério de retratamento:

- intervalo mínimo de 6 horas após a dose prévia, se o neonato permanecer intubado e requerer pelo menos 30% de oxigênio inspirado para manter a PaO₂ abaixo ou igual a 80 mmHg.
- confirmação radiológica da SDR obtida antes da administração de doses adicionais para aqueles pacientes que receberam uma dose profilática.

Preparar o SURVANTA® (beractanto) e posicionar o neonato para administração de cada fração de dose, como anteriormente descrito. Após instilação de cada fração, remover o cateter do tubo endotraqueal e ventilar o neonato por pelo menos 30 segundos, ou até sua estabilização.

Em estudos clínicos, os ajustes usados no ventilador para administrar múltiplas doses foram diferentes daqueles usados durante a administração da primeira dose. Para doses múltiplas, a FiO₂ foi aumentada em 0,20 ou em uma quantidade suficiente para prevenir cianose. O ventilador liberou uma frequência de 30/minuto, com um tempo inspiratório menor que 1 segundo. Se a frequência pré-tratamento foi 30 ou mais, permaneceu então inalterada durante a instilação de SURVANTA® (beractanto). Ventilação mecânica manual não deve ser utilizada para administrar doses repetidas. Durante o procedimento de administração de dose, o ventilador pode ser ajustado a critério médico para manter ventilação e oxigenação apropriadas. Após completar o procedimento, retomar os cuidados clínicos e ventilatórios habituais.

Posologia

A dose de SURVANTA® (beractanto) é de 100 mg de fosfolípides/kg de peso corporal (4 mL/kg). O ESQUEMA DE DOSES para administração de SURVANTA® (beractanto) mostra a dose total para uma variação de peso corporal:

Esquema de doses

Peso (g)	Dose total (mL)	Peso (g)	Dose total (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

Quatro doses de SURVANTA® (beractanto) podem ser administradas nas primeiras 48 horas de vida. As doses não devem ser administradas com intervalo menor que 6 horas entre elas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentes estão associadas ao procedimento de administração do medicamento, que requer prévia intubação endotraqueal do paciente.

Em estudos clínicos controlados de múltiplas doses, cada dose foi dividida em quatro quartos. Cada quarto de dose foi instilado através de um cateter inserido no tubo endotraqueal do neonato, desconectando-o rapidamente do ventilador. Bradicardia transitória foi observada em 11.9% das administrações. Dessaturação de oxigênio ocorreu em 9.8% das administrações.

Outras reações durante o procedimento de administração ocorreram em menos de 1% das doses e incluíram refluxo de tubo endotraqueal, palidez, vasoconstricção, hipotensão, bloqueio do tubo endotraqueal, hipertensão, hipocapnia, hipercapnia e apneia. Nenhum caso de morte foi observado durante o procedimento de administração e todas as reações desapareceram com tratamento sintomático.

Um estudo clínico comparou o regime de administração em quatro quartos de dose com o mesmo procedimento, utilizando-se apenas duas metades de dose e outro procedimento utilizando-se duas metades de dose com ventilação ininterrupta, acompanhada pela inserção do cateter através de uma válvula de sucção neonatal no tubo endotraqueal. Com a primeira dose, observou-se significativamente menos refluxo no tubo endotraqueal no grupo com regime em quartos de dose ($P=0,007$) do que no grupo com ventilação ininterrupta. Também, com a primeira dose, houve significativamente menos dessaturação de oxigênio no grupo com ventilação ininterrupta ($P=0,008$) do que no grupo que recebeu duas metades de dose. Não foram observadas diferenças nestes eventos após doses repetidas e nenhuma alteração foi observada na frequência cardíaca após qualquer dose. Ver o item MODO DE USO e POSOLOGIA para informações adicionais.

Sobre o uso de SURVANTA® (beractanto): a ocorrência de doenças concomitantes comuns em neonatos prematuros foi avaliada em estudos controlados. As frequências em todos os estudos controlados encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 – Estudos controlados (todos)			
Evento Concomitante	SURVANTA® (beractanto) (%)	Controle (%)	p*
Persistência do canal arterial	46,9	47,1	0,814
Hemorragia intracraniana	48,1	45,2	0,241
Hemorragia intracraniana grave	24,1	23,3	0,693
Escapes de ar pulmonar	10,9	24,7	<0,001
Enfisema pulmonar intersticial	20,2	38,4	<0,001
Enterocolite necrotizante	6,1	5,3	0,427
Apneia	65,4	59,6	0,283
Apneia grave	46,1	42,5	0,114
Sepse pós-tratamento	20,7	16,1	0,019
Infecção pós-tratamento	10,2	9,1	0,345
Hemorragia pulmonar	7,2	5,3	0,166

*valores de p comparando grupos em estudos controlados.

Quando da análise conjunta de todos os estudos controlados, não houve diferença quanto à hemorragia intracraniana. Entretanto, em um dos estudos com dose única de tratamento e em um dos estudos de múltiplas doses de prevenção, a frequência de hemorragia intracraniana foi significativamente maior nos pacientes do grupo SURVANTA® (beractanto) quando comparado ao grupo controle (63,3% VS. 30,8%, $P = 0,001$; e 48,8% VS. 34,2%, $P = 0,047$, respectivamente). A frequência em um estudo envolvendo aproximadamente 8100 pacientes foi menor que nos estudos controlados.

Em estudos clínicos controlados, não houve alteração nos testes laboratoriais comuns (contagem de glóbulos brancos, sódio, potássio, bilirrubina e creatinina séricos) com a administração de SURVANTA® (beractanto).

Mais de 4300 amostras séricas de aproximadamente 1500 pacientes pré e pós-tratamento foram analisadas através de ensaio imunoenzimático pelo método “western blot” para anticorpos de proteínas SP-B e SP-C associadas ao surfactante. Anticorpos para IgG ou IgM não foram detectados.

Sabe-se que ocorrem diversas outras complicações em neonatos prematuros. As frequências das complicações não foram diferentes entre neonatos tratados e os neonatos controles e nenhuma das complicações foi atribuída ao SURVANTA® (beractanto). As seguintes condições foram relatadas em estudos clínicos controlados:

Respiratórias: consolidação do pulmão, sangramento proveniente do tubo endotraqueal, deterioração após desmame, descompensação respiratória, estenose subglótica, paralisia diafragmática, insuficiência respiratória.

Cardíacas: taquicardia, taquicardia ventricular, insuficiência cardíaca, parada cardiorrespiratória, pulso apical aumentado, circulação fetal persistente, retorno venoso pulmonar total anômalo.

Vasculares: hipotensão, hipertensão, trombose aórtica, embolismo.

Gastrointestinais: distensão abdominal, hemorragia, perfurações intestinais, volvulo, infarto intestinal, úlcera de estresse, hérnia inguinal

Hepatobiliáres: insuficiência hepática.

Metabólicas e nutricionais: hiperfosfatemia, intolerância alimentar.

Renais e urinárias: insuficiência renal e hematúria.

Hematológicas: coagulopatia, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada.

Sistema nervoso central: convulsões.

Endócrinas: hemorragia adrenal, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

Sistêmicas: febre, deterioração.

Nenhuma complicações ou sequela de terapia por longo prazo foi observada com SURVANTA® (beractanto).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Casos de superdosagem com SURVANTA® (beractanto) não foram relatados. Baseado em dados obtidos de estudos animais, a superdosagem pode resultar em obstrução aguda das vias aéreas. O tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Roncos, estertores bolhosos ou crepitantes podem ocorrer transitoriamente após a administração de SURVANTA® (beractanto). Geralmente não é necessária aspiração endotraqueal ou outras medidas, a menos que sinais claros de obstrução das vias aéreas estejam presentes.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.9860.0002

Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini
CRF-SP nº 24762

Fabricado por: **AbbVie Inc.**
Sheridan Road – North Chicago – EUA

Importado por: **AbbVie Farmacêutica Ltda.**



Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C – São Paulo - SP
CNPJ: 15.800.545/0001-50

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 31/10/2014.

BU 05



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/10/2014	-	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2014	-	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2014	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Suspensão Intratraqueal – 25 mg/mL
22/08/2014	0696800/14-7	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2014	0696800/14-7	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2014	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Suspensão Intratraqueal – 25 mg/mL
22/07/2014	0588188/14-9	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2014	0588188/14-9	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2013	-	VP e VPS	Suspensão Intratraqueal – 25 mg/mL