

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	SURFACEN® (Surfactante pulmonar natural)
Forma farmacéutica:	Liofilizado para suspensión para instilación endotraqueal.
Fortaleza:	50 mg.
Presentación:	Estuche por 4 bulbos de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	CENTRO NACIONAL DE SANIDAD AGROPECUARIA, San José de las Laja, Cuba
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. CENTRO NACIONAL DE SANIDAD AGROPECUARIA, San José de las Lajas, Cuba. Ingrediente farmacéutico activo. 2. CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS, Bejucal, Cuba. Planta de Productos Parenterales 3 Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	0800
Fecha de Inscripción:	7 de abril de 1995
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Fosfolípidos	50 mg
Proteínas	
Otros lípidos	
Cloruro de sodio	
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 ° C.

Indicaciones terapéuticas:

- Neonatología: Se recomienda el uso temprano en recién nacidos, con peso menor de 1 500 g al nacer con evidencia de deficiencia de surfactante, administrando SURFACEN® tan pronto como sea posible, preferiblemente en las primeras dos horas siguientes al nacimiento. Se recomienda en el tratamiento de rescate para niños con síndrome de dificultad respiratoria, administrar SURFACEN® después de las primeras dos horas de vida.
- Niños mayores de 28 días: Se recomienda SURFACEN® junto a la oxigenación y ventilación mecánica para el tratamiento del *síndrome de dificultad respiratoria aguda* en niños. Mejora la oxigenación y contribuye a reducir la mortalidad ocasionada por esta afección.
- Adultos: Puede ser empleado además en adultos con *síndrome de dificultad respiratoria aguda* (SDRA) para la mejora de la oxigenación lo que contribuye al buen desempeño de la función pulmonar.

Contraindicaciones: No se han reportado.

Precauciones:

- Como consecuencia de la aplicación de SURFACEN® debe ocurrir un marcado y rápido aumento de la oxigenación y la distensibilidad pulmonar, por lo que se debe reducir la concentración de oxígeno inspirado y presión inspiratoria máxima del ventilador para evitar la hiperoxia, por tanto su uso debe restringirse a una indicación clínica y monitoreo de la oxigenación altamente supervisada, con disponibilidad de personal experimentado en intubación, manejo de ventilación y cuidado general de los pacientes.
- En ensayos clínicos controlados en recién nacidos tratados con SURFACEN® se observó un incremento en la incidencia del conducto arterioso permeable, los protocolos de trabajo de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales recomiendan actualmente el uso profiláctico de ibuprofeno en los menores de 1000 gramos y el tratamiento oportuno en los de mayor peso.
- En adultos y niños puede ocurrir la desaturación de oxígeno transitoria, en caso de que, durante la administración del medicamento, no se utilicen conectores que eviten desconectar al paciente del ventilador.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

- SURFACEN® solo está indicado para instilación endotraqueal, por tanto, su uso debe restringirse a una indicación clínica altamente supervisada con disponibilidad de personal experimentado en intubación, manejo de ventilación y cuidado general de los pacientes.
- Si se aprecia cambio de coloración del medicamento, y/o reducción del tamaño de la pastilla del liofilizado, el frasco debe ser desechado. El producto reconstituido no debe almacenarse. Los bulbos que ya fueron utilizados y que contengan residuos del medicamento deben ser desechados.

Efectos indeseables:

En cuanto a la seguridad se relaciona toda la información de los ensayos clínicos más recientes, es decir los ensayos fase. En el caso de pediatría la información corresponde a un ensayo fase III, dado que el ensayo fase IV está en curso actualmente.

Se divide la información según los grupos de edad en neonatología, pediatría y adultos.

Neonatología

Estudios de seguridad y efectividad, en ensayos clínicos fase IV, con 225 pacientes con síndrome de distrés respiratorio, con menos de 2 horas de nacidos, con edad gestacional entre 26 y 36 semanas, y con criterio de uso temprano de SURFACEN® (primeras dos horas de vida) evidencian que el tratamiento resultó seguro y contribuye a reducir la mortalidad por enfermedad de membrana hialina al disminuir el tiempo de ventilación mecánica y sus complicaciones. Como parte del estudio se reportaron eventos adversos en el 41,33 % de los pacientes, el 58,67 % no presentó eventos adversos ($p=0,0093$) la relación de causalidad de los mismos con la administración del medicamento se muestra en la tabla 1, evidenciando la seguridad del tratamiento al reportarse que el 82,84 % de los eventos adversos no están relacionados con la administración del SURFACEN®

Tabla No. 1.- Distribución de los eventos adversos por relación de causalidad en recién nacidos.

Relación de causalidad	N	%	Eventos adversos
No relacionado	222	82,84	
Desconocido	3	1,12	Acidosis respiratoria Efisema pulmonar e intersticial Sangramiento digestivo
Definitiva	3	1,12	Persistencia del conducto arterioso Hiperoxia
Posible	14	5,22	Trastornos de la perfusión Desaturación Hipertensión pulmonar Bloqueo aéreo Persistencia del conducto arterioso Sepsis connatal Bronconeumonía adquirida Enfisema pulmonar e intersticial Enterocolitis necrotizante Hemorragia peri e intraventricular
Probable	9	3,36	Bloqueo aéreo Hipoglicemia Íctero fisiológico agravado Anemia

			Enterocolitis necrotizante Edema generalizado Acidosis mixta Persistencia del conducto arterioso
Muy probable	17	6,34	Alcalosis respiratoria, Hiperoxia Bradicardia extrema Persistencia del conducto arterioso Bloqueo aéreo

Pediatría

En un ensayo clínico (EC) fase III, en 42 pacientes, para evaluar la eficacia y seguridad del SURFACEN® en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en edades pediátricas se demostró que con el uso de SURFACEN® junto al tratamiento convencional de oxigenación y ventilación mecánica mejora la oxigenación y contribuye a reducir la mortalidad ocasionada por esta afección. Se reportaron 27 eventos adversos, 9 en el grupo tratado con SURFACEN® (45 %) y 18 (81,8 %) en el grupo control. La relación de causalidad de los mismos con la administración del medicamento se muestra en la tabla 2, evidenciando la seguridad del tratamiento al reportarse que el 73,9 % de los eventos adversos no están relacionados con la administración del SURFACEN®

Tabla 2. Distribución de los eventos adversos por relación de causalidad en pediatría.

Relación de causalidad	N	%	Eventos adversos
No relacionado	17	73,9	Cetoacidosis diabética, edema, hipertensión arterial, hipoalbuminemia, lesión endotelial, neumotórax, shock distributivo, trastorno de la coagulación
Posible	4	17,4	Arritmia ventricular, broncoespasmo
Probable	1	4,3	Parada cardiorespiratoria
Muy Probable	1	4,3	Desaturación

En adultos

En un ensayo clínico fase IV, en 141 pacientes, para evaluar seguridad y efectividad del SURFACEN® en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos, se demostró mejoría en la oxigenación. Se reportaron 408 eventos adversos, solo el 4,2 % (17 eventos adversos) se relacionó con la instilación del SURFACEN®, en 7 (5 %) de los 141 pacientes incluidos. Predominaron los eventos adversos no graves/no serios (57,60 %), de intensidad no severa (26,72 % leves y 42,89 % moderados), no relacionados con la instilación del surfactante (66,67 %), reversibles (87,75 %) y que no provocaron cambios en el tratamiento (95,02 %). La fiebre (80 ocasiones) y la hipotensión arterial (41 ocasiones) fueron los eventos adversos que se reportaron con mayor frecuencia ($p < 0.0001$). Otros eventos adversos frecuentemente reportados fueron: la hipertensión arterial (29 ocasiones), desaturación de oxígeno (29 ocasiones), las taquicardias (23 ocasiones) y febrícula (21 ocasiones). Estos eventos se encuentran reflejados en la tabla 3, según la relación de causalidad de los mismos con la administración del medicamento.

Tabla 3. Distribución de los eventos adversos por relación de causalidad en adultos.

Relación de causalidad	N	%	Eventos adversos
No relacionado	272	66,67	Fiebre, leucocitosis, sepsis, anemia, hiperglicemia, polipnea, shock séptico, ascitis, taquicardia, hiperpotasemia, febrícula, paro cardiorespiratorio, fallo múltiple de órganos, edema, anuria, bronconeumonía, acidosis metabólica, sangramiento digestivo, diarreas, hematocrito bajo, fibrilación auricular, hemorragia intraventricular
Desconocido	7	1,72	Arritmia, movimiento involuntario pies, fiebre
Definitiva	2	0,49	Hipercapnia transitoria, desaturación de oxígeno
Posible	74	18,14	Alcalosis metabólica, extrasístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular, oliguria, atelectasia, broncoespasmo
Probable	28	6,86	Hipertensión arterial, diaforesis, fiebre, broncorrea, taquicardia, desaturación de oxígeno.
Muy Probable	25	6,13	Hiperoxia transitoria, hipercapnia transitoria, hipotensión arterial broncoespasmo, acidosis respiratoria, diaforesis, desaturación de oxígeno

Posología y modo de administración:

- Para recién nacidos, la dosis de SURFACEN® es de 50 mg de fosfolípidos por 500 g de peso, reconstituyendo el contenido de cada bulbo de 50 mg en 2 mL de agua para inyección, la cual debe ser instilada a través de la cánula endotraqueal preferiblemente en las primeras 2 horas después de estabilizado el paciente. Otras dosis de SURFACEN® pueden ser aplicadas de 8 a 12 horas más tarde, hasta 3 veces más de la dosis inicial en las primeras 72 horas de vida si el niño persiste con el SDR.
- Para pediatría y adultos con SDRA, la dosis es de 100 mg de fosfolípidos (dos bulbos) reconstituyendo el contenido de cada bulbo de 50 mg en 2 mL de agua para un total de 4 mL del producto reconstituido el que debe ser instilado a través de sonda endotraqueal, preferiblemente en las primeras horas de diagnosticado el SDRA y después de estabilizado el paciente. Se debe administrar esta dosis (100 mg) cada 8 horas durante 3 días. Si de acuerdo a los criterios diagnósticos (dado por PaO₂/FiO₂ > 300 mm de Hg) el paciente se recuperó del síndrome de dificultad respiratoria aguda, posterior a las primeras 4 dosis de SURFACEN®, puede constituir a criterio del facultativo el fin del tratamiento, debido a la evolución favorable del paciente.

Modo de administración:

SURFACEN® puede ser instilado mediante una sonda introducida a través del tubo endotraqueal cuya punta deberá quedar por encima de la carina o pudiera administrarse también utilizando tubos endotraqueales de doble luz. Se recomienda realizar gasometría antes de aplicar la primera dosis del producto. Las tomas de muestras sucesivas se realizarán según la evolución del paciente o periódicamente según lo establecido para todo paciente ventilado.

Para recién nacidos determinar la dosis total de SURFACEN® según el peso del niño al nacer. La dosis total se divide en 3 partes y se administra cada una de ellas en 3 posiciones distintas: decúbito lateral derecho, decúbito lateral izquierdo y por último decúbito supino, siempre en posición horizontal. Este procedimiento se facilita si una persona administra la dosis mientras otra posiciona y manipula al niño.

No se debe aspirar al paciente por lo menos hasta pasada una hora de haberse instilado el producto, a menos que estén presentes signos claros de obstrucción de las vías aéreas.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han detectado interacciones del SURFACEN® con otros medicamentos. En los recién nacidos con SDR se ha visto mejor evolución de su enfermedad de base cuando se ha utilizado esteroides prenatales en la madre.

Uso en embarazo y lactancia: no se ha estudiado su utilización durante el embarazo o lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias: No procede.

Sobredosis:

Dada su forma de presentación y aplicación es muy difícil la sobredosificación, sin embargo en caso de accidentes debe aspirarse el máximo posible de la suspensión y manejar al paciente con tratamiento de soporte con atención especial al equilibrio hidroelectrolítico.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: R07AA02

Grupo farmacoterapéutico: R - sistema respiratorio, R07 - otros productos del sistema respiratorio, R07A - otros productos del sistema respiratorio, R07AA - surfactantes pulmonares.

La deficiencia de surfactante pulmonar endógeno es la causa del Síndrome de dificultad respiratoria en neonatos (SDRN), conocida también como enfermedad de membrana hialina (EMH). Esta misma deficiencia, pero en niños y adultos se produce por múltiples causas de inflamación pulmonar por destrucción del surfactante y se conoce como SDR agudo (SDRA).

SURFACEN® suple la deficiencia del surfactante endógeno disminuyendo la tensión superficial lo que hace que aumente la presión parcial de oxígeno arterial y permite que disminuyan los requerimientos ventilatorios. Es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) la principal responsable de la capacidad de disminuir la tensión superficial en la superficie alveolar. En su acción intervienen además otros fosfolípidos aniónicos que junto a las proteínas hidrófobas (SPB y SPC) asociadas

a SURFACEN® permiten la absorción de la DPPC a la interfase aire-líquido que existe en el alvéolo, lugar donde realiza su función.

La administración de SURFACEN® demostró en ensayos clínicos en recién nacidos prematuros que suple esta deficiencia y disminuye la tensión superficial en los pulmones de niños con EMH. Se distribuye rápidamente en la superficie alveolar y estabiliza los alveolos evitando el colapso durante la espiración, provocando una inmediata y marcada elevación de la oxigenación arterial medida a través del índice de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) con iguales resultados a los de otros surfactantes comerciales, con reducción de la mortalidad.

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado en pacientes adultos con SDRA la administración de SURFACEN® en bajas dosis repetidas también mostró un incremento significativo del índice de oxigenación arterial, el índice de Kirby y disminuyó el tiempo requerido de intubación endotraqueal, aunque no se redujo la mortalidad.

Así mismo se demostró mediante ensayo clínico fase III la seguridad y eficacia del tratamiento del SDRA en edades pediátricas, con el uso de SURFACEN® junto al tratamiento convencional de oxigenación y ventilación mecánica lo que mejora la oxigenación y contribuye a reducir la mortalidad ocasionada por esta afección.

Estudios de efectividad y seguridad, en ensayos clínicos fase IV, para el uso temprano del SURFACEN® (primeras dos horas de vida) evidencian que el tratamiento resultó seguro y contribuye a reducir la mortalidad por enfermedad de membrana hialina al disminuir el tiempo de ventilación mecánica y sus complicaciones.

Actividad antimicrobiana in vitro

Frente a bacterias grampositivas: Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae y Staphylococcus aureus. Existe una tendencia dosis-efecto con el *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* y dosis dependiente con el *Staphylococcus aureus*. A las concentraciones de 10 y 20 mg/mL se observó una disminución del crecimiento de estos microorganismos por encima de la reducción de un logaritmo.

Frente a bacterias gramnegativas: Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli disminuyó las unidades formadoras de colonias en forma dosis dependiente, se logra una reducción en un logaritmo del crecimiento microbiano a partir de la concentración de 10 mg/mL.

Propiedades anti-inflamatorias

Evaluaciones realizadas con SURFACEN® demostraron su efecto anti-inflamatorio en modelos *in vitro* e *in vivo*.

In vitro inhibe la producción de TNF α (principal mediador de la respuesta inflamatoria) en monocitos humanos estimulados con lipopolisacáridos (LPS) (componente de las bacterias gramnegativas). Disminuyó la expresión de ICAM-1 importante molécula de adhesión que interviene en la interacción de leucocitos con células endoteliales vasculares siendo un paso esencial en el proceso inflamatorio.

In vivo en un modelo de daño agudo pulmonar en ratas mostró que el tratamiento con SURFACEN® fue capaz de:

- Disminuir el número total de células inflamatorias y restablecer la proporción de macrófagos y polimorfonucleares, de manera que en paralelo disminuyó los polimorfonucleares y aumentó los macrófagos alveolares.
- Inhibir la actividad de la enzima mieloperoxidasa, enzima liberada por los polimorfonucleares, la cual se involucra directamente en la producción de radicales libres de oxígeno dando lugar al daño celular en las vías aéreas.
- Disminuir los niveles de malondialdehído, producto liberado debido a la peroxidación de los fosfolípidos de las membranas, indicativo de daño celular y del surfactante endógeno.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

SURFACEN® ejerce su efecto farmacológico mediante su acción local a nivel exclusivamente pulmonar, basado en el principio terapéutico de reposición del surfactante endógeno, de ahí que los estudios farmacocinéticos no aporten información novedosa, ya que los niveles en sangre del producto o sus metabolitos carecen de significado farmacológico.

Características toxicológicas

Las pruebas toxicológicas desarrolladas para evaluar el potencial mutagénico, irritabilidad o respuesta anafiláctica del SURFACEN® demuestran la inocuidad del producto al ser aplicado en humanos, lo que se justifica plenamente por el origen biológico y composición del producto. Es importante señalar en este caso la no realización de los ensayos de toxicidad reproductiva y los estudios de carcinogénesis, ya que teniendo en cuenta la composición bioquímica de este producto natural (fosfolípidos y proteínas), uno de los usos clínicos a los que está destinado (terapia de reposición) en niños y adultos, los resultados negativos encontrados en las pruebas de toxicidad realizadas al mismo y teniendo en cuenta que la composición química de este producto no denota un posible teratógeno o carcinógeno potencial, llegamos a la conclusión que el surfactante pulmonar natural queda exonerado de los estudios toxicológicos antes mencionados.

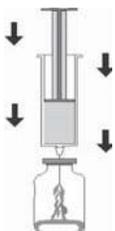
Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

SURFACEN® debe ser inspeccionado visualmente antes de su administración para comprobar sus características organolépticas, que es un liofilizado de color blanco, si existieran cambios en la coloración o reducción del tamaño de la pastilla del liofilizado el bulbo debe ser desechado.

SURFACEN® se almacena refrigerado (2 a 8° C), por lo que antes de su reconstitución debe ser atemperado, dejándolo a temperatura ambiente al menos 20 minutos o entibiado con las manos por lo menos 10 minutos, velando por el cumplimiento estricto de las Normas de Prevención y Control de Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS).

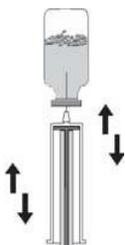
La reconstitución del bulbo de 50 mg de SURFACEN® debe realizarse con 2 mL de agua para inyección. El SURFACEN® es estéril y no contiene preservantes, por lo que su manipulación debe llevarse a cabo en condiciones de asepsia y una vez reconstituido, debe ser utilizado de inmediato.

Los 2 mL de agua para inyección deben ser introducidos en el bulbo de SURFACEN® con una aguja estéril por la misma presión negativa de este, sin aplicar presión sobre el émbolo de la jeringuilla con los dedos



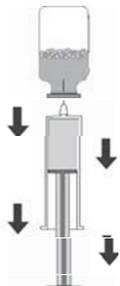
1. Reconstituir con 2 mL de agua para inyección el bulbo de 50 mg de SURFACEN® liofilizado.

Después debe aspirarse el líquido y dejar que este retorne al bulbo, repitiendo esta operación en varias ocasiones para garantizar la total suspensión del contenido.



2. aspire la suspensión resultante y sin sacar la aguja, libere el émbolo para que esta regrese al bulbo. Repita la operación varias veces.

En caso de separación de fases el bulbo debe agitarse suavemente procediendo entonces a retirar el volumen contenido en el bulbo dejando los restos de espuma en la superficie de la suspensión.



3. Extraiga el volumen necesario de la suspensión de SURFACEN®, dejando los restos de espuma formada en la superficie de la suspensión.

El producto reconstituido no debe almacenarse. Los bulbos que ya fueron utilizados y que contengan residuos del medicamento deben ser desechados.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2022-02-22