

Surfacen® (surfactante pulmonar natural)

Surfacen® (Natural Pulmonary Surfactant)

Información oficial y pública del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

Resumen de las características del producto

Nombre del producto: Surfacen® (Surfactante pulmonar natural).

Forma farmacéutica: Liofilizado para instilación endotraqueal.

Fortaleza: 50 mg.

Presentación: Estuche por 4 bulbos de liofilizado.

Titular del registro sanitario, ciudad, país: Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). Mayabeque, Cuba.

Fabricante del producto terminado, ciudad, país:

1. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). Mayabeque, Cuba.
Ingrediente farmacéutico activo.
2. Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). Bejucal, Cuba.
Planta Productos Parenterales 3 (PPP3).
Formulación, llenado, liofilización y envase.

Número de registro sanitario: 0800.

Fecha de inscripción: 07 de abril de 1995.

Composición: Cada bulbo de liofilizado contiene:

Fosfolípidos 50 mg

Proteínas, cloruro de sodio y otros lípidos

Plazo de validez: Producto sin reconstituir: 24 meses. Producto reconstituido: Debe usarse inmediatamente.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar de 2 °C a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas: *Neonatología:* se recomienda el uso temprano en recién nacidos, con peso menor de 1500 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.

Pediatría: se recomienda Surfacen® junto al tratamiento convencional 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, por lo que se debe reducir la concentración de oxígeno inspirado y presión inspiratoria máxima del ventilador para evitar la hiperoxia, por ello es esencial la observación clínica y un monitoreo de la oxigenación en el paciente.

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.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Surfacen® solo está indicado para instilación endotraqueal, por lo 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, el frasco debe ser desechado.

Efectos indeseables

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 (Tabla 1).

Según lo mostrado en la tabla 2, no existe causalidad entre los eventos adversos y la administración del medicamento. Lo que evidencia su seguridad, al reportarse que el 82,84 % de los eventos adversos no estaban relacionado con el Surfacen®.

Tabla 1 - Distribución de pacientes que reportaron eventos adversos

| Eventos adversos | N (%) |
|------------------|-------------|
| Sí | 93 (41,33) |
| No | 132 (58,67) |

Nota: p = 0,0093

Tabla 2 - Distribución de los eventos adversos por relación de causalidad

| Relación de causalidad | N (%) | Eventos adversos |
|------------------------|-------------|--|
| Definitiva | 3 (1,12) | Persistencia del conducto arterioso Hiperoxia |
| Muy probable | 17 (6,34) | Alcalosis respiratoria Hiperoxia Bradicardia extrema Persistencia del conducto arterioso Bloqueo aéreo |
| Probable | 9 (3,36) | Bloqueo aéreo Hipoglicemia Íctero fisiológico agravado Anemia Enterocolitis necrotizante Edema generalizado Acidosis mixta Persistencia del conducto arterioso |
| Posible | 14 (5,22) | Trastornos de la perfusión Desaturación Hipertensión pulmonar Bloqueo aéreo Persistencia del conducto arterioso Sepsis Bronconeumonía adquirida Enfisema pulmonar e intersticial Enterocolitis necrotizante Hemorragia periventricular e intraventricular |
| No relacionado | 222 (82,84) | --- |
| Desconocido | 3 (1,12) | Acidosis respiratoria Enfisema pulmonar e intersticial Sangramiento digestivo |

En el caso del estudio realizado en adultos se reportaron, independiente del grupo de tratamiento, un total de 21 eventos adversos presentados en 24 pacientes: 13 (33,33 %) del

grupo con Surfacen® y 11 (28,21 %) del grupo de control. El 41,82 % de estos eventos adversos se manifestó con intensidad moderada y solo el 6,67 % fue severo. Ninguno se relacionó con la administración del medicamento.

La tabla 3 muestra la frecuencia en que se reportaron los eventos adversos por grupo de tratamiento.

Tabla 3 - Frecuencia de eventos adversos según grupo de tratamiento

| Evento adverso | Frecuencia de reportes de eventos adversos | | Total |
|---------------------------------|--|--------------|---------------|
| | Surfacen® | Control | |
| Fiebre | 13 (23,64 %) | 10 (18,18 %) | 23 (41,82 %) |
| Febrícula | 6 (10,91 %) | 1 (1,82 %) | 7 (12,73 %) |
| Hipotensión arterial | 2 (3,64 %) | 3 (5,45 %) | 5 (9,09 %) |
| Anuria | --- | 2 (3,64 %) | 2 (3,64 %) |
| Hematocrito bajo | 1 (1,82 %) | 1 (1,82 %) | 2 (3,64 %) |
| Arritmias cardíacas | 1 (1,82 %) | 1 (1,82 %) | 2 (3,64 %) |
| Atelectasia | 1 (1,82 %) | --- | 1 (1,82 %) |
| Desaturación grave | 1 (1,82 %) | --- | 1 (1,82 %) |
| Encefalopatía hipóxica | 1 (1,82 %) | --- | 1 (1,82 %) |
| Encefalopatía hipóxica | 1 (1,82 %) | --- | 1 (1,82 %) |
| FMD | 1 (1,82 %) | --- | 1 (1,82 %) |
| Hipoxemia | 1 (1,82 %) | --- | 1 (1,82 %) |
| Sepsis | 1 (1,82 %) | --- | 1 (1,82 %) |
| Shock séptico | 1 (1,82 %) | --- | 1 (1,82 %) |
| Acidosis | --- | 1 (1,82 %) | 1 (1,82 %) |
| Edema ojo izquierdo | --- | 1 (1,82 %) | 1 (1,82 %) |
| Edema pulmonar hemorrágico | --- | 1 (1,82 %) | 1 (1,82 %) |
| Hemorragia pulmonar | --- | 1 (1,82 %) | 1 (1,82 %) |
| Hipertensión arterial | --- | 1 (1,82 %) | 1 (1,82 %) |
| Insuficiencia renal aguda (IRA) | --- | 1 (1,82 %) | 1 (1,82 %) |
| Total | 30 (55,55 %) | 24 (44,44 %) | 54 (100,00 %) |

Nota: $p = 0,3076$.

En un ensayo clínico (EC) fase III, 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 se 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 en el grupo control 18 (81,8 %) (Tabla 4). Según lo mostrado en la tabla 5, no existe causalidad entre los eventos adversos y la administración del medicamento. Lo que evidencia la seguridad del tratamiento, al reportarse que el 73,9 % de los eventos adversos no están relacionados con la administración del Surfacen®.

Tabla 4 - Eventos adversos de Surfacen® en pediatría

| Presencia de eventos adversos | Grupo de tratamiento | | | | Total | |
|-------------------------------|----------------------|-------|---------|-------|-------|-------|
| | Surfacen® | | Control | | | |
| | N | % | N | % | N | % |
| Sí | 9 | 45,0 | 18 | 81,8 | 27 | 64,3 |
| No | 11 | 55,0 | 4 | 18,2 | 15 | 35,7 |
| Total | 20 | 100,0 | 22 | 100,0 | 42 | 100,0 |

Nota: $p = 0,0146$. Test de independencia (ji-cuadrado)

Tabla 5- Distribución de los eventos adversos por relación de causalidad

| Relación de causalidad | Surfacen® | | Eventos adversos |
|------------------------|-----------|------|---|
| | N | % | |
| Remota | 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 |

Posología y modo de administración

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.

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. La desaparición del SDRA, dado por $PaO_2/FiO_2 > 300$, 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.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han detectado interacciones del Surfacen® con otros medicamentos.

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.

Propiedades farmacodinámicas

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).

El 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 (PaO_2/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.

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 mg/mL 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* disminuyeron las unidades formadoras de colonias en forma dosis dependiente, lográndose 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 que 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)

El 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 la composición del producto. Es importante señalar, en este caso, la no realización de los ensayos de toxicidad reproductiva y los estudios de carcinogénesis. Si se tienen 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 que se le realizaron y su composición química, no denota ser un posible teratógeno o carcinógeno potencial. Por lo anterior, se llegó a la conclusión que este surfactante pulmonar natural queda exonerado de los estudios de toxicología reproductiva y de carcinogénesis.

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

El 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.

El Surfacen® se almacena refrigerado (2 °C 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. Se debe velar 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, se debe utilizar a la mayor brevedad posible.

Los 2 mL de agua para inyección se deben introducir en el bulbo de Surfacen® con una aguja estéril por su misma presión negativa, sin aplicar presión sobre el émbolo de la jeringuilla con los dedos.

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.

En caso de separación de fases, el bulbo debe agitarse suavemente procediendo entonces a retirar el volumen contenido en él, dejando los restos de espuma 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 por el CECMED: 12 de septiembre de 2016.