

是週觀現象，在臨終上無實質的差別。

INS010400201 01-0580

15B014

守肺佳氣管吸入懸浮液

Survanta 200mg/8ml/vial Intratracheal Suspension

本藥限由醫師使用

衛署藥輸字第019595號

敘述

Survanta (Beractant Intratracheal Suspension) 是一種僅供氣管內使用的無菌、無熱原之肺部界面活性劑，且是天然牛肺萃取物。它含有三種合成的衍生脂質及界面活性劑相關之蛋白質，加上colfosceril palmitate (dipalmitoylphosphatidylcholine)、palmitic acid 及tripalmitin，使組成標準化且模仿天然肺部界面活性劑可降低表面張力的特性。此最後的組成可提供平均濃度25 mg/mL的磷脂質及低於1.0公絲/公撮的蛋白質。此配方是一種黃白色至淺棕色的不透明液體。

化學

以下為Survanta (beractant) 指定所含的脂質及蛋白質特殊的組成範圍：

總磷脂質	約25 公絲/公撮
游離脂肪酸	1.4至3.5公絲/公撮
三酸甘油酯	0.5至1.75公絲/公撮
蛋白質	0.1至1.0公絲/公撮

這些成分懸浮於0.9%氯化鈉溶液且經加熱滅菌。Survanta 不含防腐劑。它的蛋白質成分由兩種厭水性、低分子量且與界面活性劑相關之蛋白質組成，一般稱為SP-B和SP-C。它不含稱為SP-A之親水性、與界面活性劑相關之高分子量蛋白質。

臨床藥理學

內生性的肺部界面活性劑能在呼吸時降低肺泡表面張力，且穩定肺泡以避免其在靜止時的肺間壓力下塌陷。肺部界面活性劑的缺乏對早產兒會引起呼吸窘迫症 (RDS)。Survanta 能補充界面活性劑並恢復這些新生兒的肺部表面活性。

活性作用

在體外試驗中，以pulsating bubble surfactometer及Wilhelmy Surface Balance方法可測出Survanta 可一再地降低表面張力至8 dynes/cm以下。在原位試驗中，Survanta 可以使以人工造成界面活性劑缺乏之大鼠恢復其肺部的順從性。在體內試驗中，單一劑量的Survanta 可改善早產兔和小羊的肺部壓力-容積測量、肺部的順從性及氧合作用。

在動物之代謝作用

Survanta是直接投與在目標器官-肺，在肺泡表面產生生物物理學效應。在缺乏界面活性劑的早產兔和早產羊，肺泡對Survanta以放射線標的之脂質成分的清除率是很快的。大部份的劑量在投與數小時內會成為肺的一部份，且脂質的成分會進入內生性界面活性劑之再利用和再循環之路徑。對於有足夠界面活性劑的成熟動物，Survanta之清除率比使用在早產和幼小的動物快。成熟的動物較少有界面活性劑之再利用和再循環。在有限的動物試驗中，尚未發現Survanta對內生性界面活性劑代謝有影響。早產羊以Survanta治療後，對其前驅物之結合及後來的飽和phosphatidylcholine之分泌作用不會改變。

尚未有關存在於Survanta中與界面活性劑相關的蛋白質之代謝相關資料。而其在人體之代謝分佈尚未被研究。

臨床試驗

Survanta之臨床效果已經由6個單劑量及四個多劑量、隨機之多中心、含括約1,700位新生兒之對照臨床試驗得到證實。另有針對超過8,500位新生兒之三個開放性試驗，包括一研究中新藥治療試驗。在所有試驗中，Survanta的每一劑量是根據Surfactant TA (一種與Survanta含相同成分的凍晶粉末劑型) 已發表之使用經驗，以出生體重每公斤100公絲的磷脂質來計算。

預防性的試驗

有兩個對體重600至1,250公克，妊娠預估週數介於23至29週之初生兒進行之多劑量試驗。在出生15分鐘內投與一個劑量之Survanta，以預防發生呼吸窘迫症。如果呼吸窘迫症持續發生且新生兒需要使用呼吸器且FiO₂ ≥ 0.30時，可在出生48小時內，每6小時，最多給予三次追加劑量。以下，表一，為這些以出生28天之新生兒為對象之試驗結果。

表一 試驗1	Survanta	對照組	P值
參與試驗之新生兒數目	119	124	--
呼吸窘迫症之發生率 (%)	27.6	63.5	<0.001
呼吸窘迫症之致死率 (%)	2.5	19.5	<0.001
呼吸窘迫症之致死率或BPD (%)	48.7	52.8	0.536
任何原因引起之致死率 (%)	7.6	22.8	0.001
氣漏* (%)	5.9	21.7	0.001
間質性肺氣腫 (%)	20.8	40.0	0.001

試驗2**	Survanta	對照組	P值
參與試驗之新生兒數目	91	96	--
呼吸窘迫症之發生率 (%)	28.6	48.3	0.007
呼吸窘迫症之致死率 (%)	1.1	10.5	0.006
呼吸窘迫症之致死率或BPD (%)	27.5	44.2	0.018
任何原因引起之致死率*** (%)	16.5	13.7	0.633
氣漏* (%)	14.5	19.6	0.374
間質性肺氣腫 (%)	26.5	33.2	0.298

* 氣胸或心包積氣

** 當開始使用試驗中新藥治療，試驗即停止

*** Survanta治療組之致死率並無顯著增加，此較高致死數乃因為所有致死原因之總合。

治療性的試驗

有兩個多劑量的治療試驗，以出生體重600至1,750公克需要以呼吸器且FiO₂ ≥ 0.40之RDS新生兒為試驗對象。Survanta的初劑量是投與於出生後8小時內發生RDS之新生兒。新生兒若需要呼吸器且FiO₂ ≥ 0.30，在48小時內，最多可接受三個追加劑量，最頻繁為每6小時一次。表二，為這些以出生28天之新生兒為對象之試驗結果。

表二 試驗3*	Survanta	對照組	P值
參與試驗之新生兒數目	198	193	--
呼吸窘迫症之致死率 (%)	11.6	18.1	0.071
呼吸窘迫症之致死率或BPD (%)	59.1	66.8	0.102
任何原因引起之致死率 (%)	21.7	26.4	0.285
氣漏** (%)	11.8	29.5	<0.001
間質性肺氣腫 (%)	16.3	34.0	<0.001

試驗4	Survanta	對照組	P值
參與試驗之新生兒數目	204	203	--
呼吸窘迫症之致死率 (%)	6.4	22.3	<0.001
呼吸窘迫症之致死率或BPD (%)	43.6	63.4	<0.001
任何原因引起之致死率 (%)	15.2	28.2	0.001
氣漏** (%)	11.2	22.2	0.005
間質性肺氣腫 (%)	20.8	44.4	<0.001

* 當開始使用試驗中新藥治療，試驗即停止

** 氣胸或心包積氣

急性臨床作用

投與Survanta數分鐘內氧合作用可能有顯著的改善。

由Survanta 所有的對照臨床試驗可得知，Survanta對動脈-肺泡間氧的比例 (a/APO₂)、

FiO₂及平均呼吸道壓力 (MAP) 在出生後48至72小時間之急性作用相關資訊。在四個單一劑量、兩個多劑量之治療試驗及兩個多劑量預防性試驗中，以Survanta治療之新生兒，這些變數的明顯改善可持續48至72小時。在單一劑量的預防性試驗中，FiO₂則有顯著改善。

適應症

預防和治療早產兒之呼吸窘迫症 (Respiration Distress Syndrome)。

說明

Survanta適用於預防和治療 (援救) 早產兒之呼吸窘迫症 (RDS) (hyaline membrane disease)。Survanta明顯降低RDS的發生率、因RDS造成的致死率及氣漏的併發症。

預防

出生體重低於1,250公克或跡象顯示有缺乏界面活性劑問題之早產兒，應儘速投與Survanta，最好在出生15分鐘內。

治療 (援救)

治療有以X光確認之RDS且需要呼吸器之早產兒，應儘速投與Survanta，最好在出生8小時內。

禁忌：無已知禁忌。

警告

Survanta僅供氣管內使用。

Survanta可快速地影響氧合作用和肺部的順從性。因此，本品應於高度監督的醫療場所使用，且應有具插管、使用呼吸器及早產兒的一般照護經驗的醫師待命，以備不時之須。對使用Survanta的新生兒應經常藉動脈或經皮膚測量來監測全身的氧氣和二氧化碳。

曾有報導指出，在劑量投與過程中，有短暫的心搏徐緩以及氧飽和量降低的現象。如果發生上述現象，應停止給藥且給予適當的措施以緩和這些現象。待情況穩定後，再重新開始投藥。

注意事項

一般

在投藥後會短暫的產生囉音和氣管分泌物增加的聲音。除非出現明顯的氣道阻塞的症狀，否則不需要進行氣管內抽痰處理或其他醫療行為。

在一些對照性試驗中觀察到，以Survanta治療的新生兒產生治療後院內敗血症的可能性增加 (如表三)。這些以Survanta治療的新生兒產生敗血症可能性的增加與這些新生兒升高的致死率無關。在治療組與對照組新生兒中的病原菌是相似的。除了敗血症外，此兩組間治療後的感染率無統計上有意義之差異。

尚未於對照性試驗中評估Survanta使用於體重小於600公克或大於1,750公克的新生兒的效果。目前無同時使用Survanta及一些實驗性療法 (如，高頻率換氣或extracorporeal membrane oxygenation) 於治療R.D.S.的對照經驗。

目前並無任何有關使用磷脂質100公絲/公斤以外之劑量、超過四次劑量、投藥頻率超過每6小時一次或使用於出生大於48小時的新生兒的治療效果資料。

致癥、突變性及生殖力的受損

曾研究新生大鼠以皮下投與Survanta高達500公絲磷脂質/公斤/天，長達5天。結果大鼠之生殖力正常，且未觀察到它們的後代有副作用發生。

突變性試驗結果為本品不具突變性。尚未執行致癌性試驗。

不良反應

最常被報導的不良經驗與投藥過程有關。

在一些多次劑量之對照臨床試驗中，每一個Survanta劑量被分為四等份。每一個1/4劑量是藉由將氣管內管自呼吸器短暫地移開，再經由插入氣管內管的導管給藥。11.9%的病患於投藥過程中發生短暫心搏徐緩，9.8%病患於投藥過程中發生血氧飽和降低現象。

在投藥過程中，其他副作用的發生率則低於1%，包括氣管內管藥劑迴流、臉色蒼白、血管收縮、低血壓、氣管內管阻塞、高血壓、低碳酸血症、高碳酸血症和呼吸停止。於投藥過程中無死亡案例發生，且所有的反應均在針對所發生之症狀加以治療後解除。有一臨床試驗比較上述之1/4 劑量投與治療 (以中斷呼吸器方式 (如上所述)) 與如上述中斷呼吸器方式給藥之兩個1/2劑量投與治療，以及將導管穿過氣管內管之新生兒抽吸聞來投與兩個1/2劑量之治療 (使用未中斷呼吸器)。投與第一個劑量時，觀察到1/4劑量投與治療組比使用未中斷呼吸器者，其氣管內插管逆流現象明顯的較低 (P=0.007)。投與第一個劑量時，使用未中斷呼吸器組比其他組接受兩個1/2劑量，其血氧飽和降低現象明顯的較少發生 (P=0.008)。但在稍後的劑量下無差異且心跳速率在任何劑量皆無差異 (請參閱「給藥步驟」)。

早產兒常見併發症的發生率已在一些對照性試驗中被評估。所有對照性試驗之疾病發生率如表三。

表三 所有對照性試驗	Survanta (%)	對照組 (%)	P值*
併發的事件			
開放性動脈導管	46.9	47.1	0.814
顱內出血	48.1	45.2	0.241
嚴重的顱內出血	24.1	23.3	0.693
肺部氣漏	10.9	24.7	<0.001
間質性肺氣腫	20.2	38.4	<0.001
壞死性肺炎	6.1	5.3	0.427
窒息	65.4	59.6	0.283
嚴重窒息	46.1	42.5	0.114
治療後敗血症	20.7	16.1	0.019
治療後感染	10.2	9.1	0.345
肺部出血	7.2	5.3	0.166

* 對照性試驗中比較組之P值

當所有對照性試驗整合後，顱內出血事件沒有任何差異。然而，在一個單一劑量的治療試驗和一個多次劑量的預防試驗中，使用本品的病人顱內出血的發生率明顯地比對照組高 (63.3%對30.8%，P=0.001；48.8%對34.2%，P=0.047)。

在約有8,100新生兒參與的IND治療試驗中，其發生率比對照性試驗低。

在一些對照性試驗中，Survanta對於一般實驗室的檢查數據沒有影響，如白血球數目、血清中鈉、鉀、膽紅素和肌酸酐值。

來自約1,500位病人，超過4,300個治療前和治療後的血清樣本以Western Blot免疫法來檢定與界面活性劑有關的蛋白質抗體 SP-B和SP-C。無IgG或IgM抗體被測出。

還有許多併發症已經知道會發生於早產兒。以下為在對照性試驗中被報導的症狀。併發症的發生率在治療組與對照組間並無不同，且皆與Survanta無關。

呼吸方面：肺實質性、血液自氣管內管流出、呼吸器移除後病情惡化、呼吸代償困難、聲門狹窄、橫膈膜麻痺、呼吸衰竭。

心血管方面：低血壓、高血壓、心搏過速、心室性心搏過速、大動脈血栓、心臟衰竭、心肺衰竭、心尖脈搏增加、持續性的胎兒循環環候群、氣泡栓塞、異常的肺靜脈迴流。

腸胃道：腹部膨脹、出血、腸穿孔、腸扭結、腸梗塞、無法餵食或餵食困難 (feeding intolerance)、肝衰竭、壓力性潰瘍。

腎臟：腎衰竭、血尿。

血液學：凝血病變、血小板減少、瀰漫性的血管內凝血。

中樞神經系統：癲癇。

內分泌/代謝：腎上腺出血、ADH不當分泌、高磷酸血症。

肌肉骨骼：鼠蹊部疝氣。

全身性：發燒、情況惡化。

追蹤評估

至今尚未發現使用Survanta治療後產生長期副作用或後遺症。

單一劑量研究

針對232位6個月大 (adjusted-age) 的新生兒 (其中115位以Survanta治療) 追蹤評估顯示，

在肺部和神經方面的後遺症、早產造成視網膜病變的發生率或嚴重性、再住院、生長或過敏現象，在臨床上無重要的差異。

