

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CUROSURF 120 mg, suspensie pentru instilație endotraheo-pulmonară

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru suspensie pentru instilație endotraheo-pulmonară conține surfactant din plămân de porc 80 mg, din care fosfolipide totale aproximativ 74 mg.

Curosurf este un surfactant natural, obținut din plămân de porc, conținând aproape numai fosfolipide, în special fosfatidilcolină (aproximativ 70% din conținutul total de fosfolipide) și aproximativ 1% proteine hidrofobe cu greutate moleculară mică SP-B (surfactant proteina B) și SP-C (surfactant proteina C).

Fiecare mililitru de suspensie conține 9 mg clorură de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie pentru instilație endotraheo-pulmonară

Suspensie pentru instilație endotraheo-pulmonară de culoare albă până la alb crem.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Curosurf este indicat în:

- tratamentul sindromului de detresă respiratorie (SDR) la prematuri;
- tratamentul profilactic la prematuri cu risc de sindrom de detresă respiratorie.

4.2 Doze și mod de administrare

4.2.1. Doze

4.2.1.1. Tratamente

Doza recomandată este de 100-200 mg/kg (1,25-2,5 ml suspensie/kg), în priză unică.

Pot fi administrate doze suplimentare de 100 mg/kg (1.25 ml/kg) la intervale de aproximativ 12 ore, până la doza totală maximă recomandată de 300-400 mg/kg, dacă sindromul de detresă respiratorie este considerat a fi cauza statusului respirator deteriorat al copilului.

Se recomandă începerea tratamentului cât mai repede posibil după ce a fost stabilit diagnosticul de sindrom de detresă respiratorie.

4.2.1.2. Profilaxie

Doza recomandată este de 100-200 mg/kg, administrată cât mai repede posibil (în primele 15 minute) după naștere. Se pot administra doze suplimentare de 100 mg/kg la intervale de 6-12 ore de la prima doză și apoi la intervale de 12 ore, în cazul în care se instalează sindromul de detresă respiratorie, care necesită ventilație asistată (doza totală maximă recomandată: 300-400 mg/kg).

4.2.2 Mod de administrare:

Curosurf se administrează numai de către personalul medical cu pregătire de specialitate în resuscitarea și stabilizarea copiilor prematuri.

Curosurf se administrează pe cale endotraheo-pulmonară la copiii la care ritmul cardiac și saturația în oxigen sunt monitorizate continuu în unitățile neonatale de terapie intensivă.

Curosurf este disponibil în flacoane, gata pregătite pentru utilizare, care trebuie păstrate în frigider, la temperaturi de 2°-8°C. Înainte de administrare, flaconul trebuie încălzit la temperatura camerei, răsturnat ușor de câteva ori, în sus și în jos, fără a fi agitat, pentru obținerea unei suspensii omogene. Suspensia trebuie extrasă din flacon cu un ac steril, atașat la o seringă, urmând instrucțiunile de la pct 6.6.

Curosurf poate fi administrat :

a. cu deconectarea copilului de la ventilator

Se deconectează copilul pentru un timp de la ventilator și se administrează 1,25 – 2.5 ml/kg (100 – 200 mg/kg) de suspensie, într-o singură priză, direct în partea inferioară a traheei prin sonda endotraheală. Pacientul trebuie ventilat manual cu balonul timp de aproximativ 1 minut, după care se reconectează copilul la ventilator , cu aceeași concentrație de oxigen ca și înainte de administrare. Eventualele doze suplimentare (1,25 mg/ml) se administrează în același mod.

b. fără deconectarea copilului de la ventilator

Se administrează 1,25 – 2,5 ml/kg (100 – 200 mg/kg) de suspensie, într-o singură priză direct în partea inferioară a traheei, montând un cateter în punctul de bifurcație și direct în sonda endotraheală. Eventualele doze suplimentare (1,25 mg/ml) se administrează în același mod.

c. există și a treia opțiune de administrare , în sala de nașteri, printr-un tub endotraheal înainte să înceapă ventilația mecanică. În acest caz se folosește ventilație manuală cu balonul iar extubația pe CPAP este o opțiune fie în sala de nașteri sau mai târziu după transferarea copilului în unitatea de terapie intensivă. (Intubation SURfactant Extubation – INSURE).

d. Administrarea mai puțin invazivă a surfactantului cu un cateter subțire (LISA)

În cazul sugarilor prematuri care respiră spontan, Curosurf poate fi, de asemenea, administrat prin tehnica LISA (Less Invasive Surfactant Administration) folosind un cateter subțire. Dozele sunt aceleași indicate pentru modalitățile de la punctele 1), 2) și 3). Un cateter cu diametru mic este plasat în traheea sugarilor pe CPAP, asigurând respirația spontană continuă, cu vizualizarea directă a corzilor vocale prin laringoscopie. Curosurf este instilat cu un singur bolus peste 0,5-3 minute. După instilația cu Curosurf tubul este îndepărtat imediat. Tratamentul cu CPAP trebuie continuat pe parcursul întregii proceduri.

Cateterul subțire cu marcaj CE prevăzute pentru această utilizare trebuie utilizate pentru administrarea surfactantului.

Populație specială

Insuficiență renală sau hepatică

Siguranța și eficacitatea CUROSURF la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost evaluate.

4.3 Contraindicații

Nu se cunosc.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Curosurf se administrează numai de către personalul medical cu experiență în îngrijirea și resuscitarea prematurilor și numai în spitale utilizate cu echipamente de ventilație și de monitorizare a copiilor cu SDR.

Precauții speciale necesită copiii născuți după o perioadă foarte lungă, mai mare de 3 săptămâni, de la ruperea membranelor, cu posibilă hipoplazie pulmonară și fără un răspuns optim la administrarea de surfactant exogen.

Starea generală a copilului trebuie stabilizată. Se recomandă corectarea acidozei, hipotensiunii arteriale, anemiei, hipoglicemiei și hipotermiei.

Administrarea de surfactant poate fi însoțită, ocazional, de obstrucția cu mucus a sondei endotraheale; s-au raportat rar bradicardie, hipotensiune arterială, scăderea saturației de oxigen. Aceste evenimente necesită întreruperea tratamentului și aplicarea unor măsuri terapeutice adecvate. După stabilizare, pacientul poate fi tratat sub monitorizare corespunzătoare.

După administrare, expansiunea pieptului se poate îmbunătăți rapid, făcând necesară reducerea promptă a presiunii de inspirație, fără a aștepta confirmarea analizei dozării gazelor sanguine.

Se recomandă monitorizarea frecventă a gazelor sanguine deoarece, după administrare, se observă o creștere imediată a PaO₂ sau a saturației în oxigen. Oricum, pentru a evita hiperoxia, este recomandată monitorizarea transcutanată continuă a PaO₂ sau a saturației în oxigen.

Atunci când Curosurf s-a administrat prin tehnica LISA, s-a raportat o creștere a frecvenței bradicardiei, apneei și saturației reduse a oxigenului. Aceste evenimente sunt în general de scurtă durată, fără consecințe în timpul administrării și ușor de gestionat. Dacă aceste evenimente devin grave, opriți tratamentul cu surfactant și tratați complicațiile.

Profilaxia cu surfactant trebuie făcută numai în spitale bine utilizate, unde există secții de terapie intensivă neonatologică și conform următoarelor recomandări:

- nou-născuți la vârsta gestațională mai mică de 26 săptămâni: se recomandă profilaxia imediată.

- nou-născuți la vârsta gestațională între 26 și 28 săptămâni:

1. fără administrare prenatală de corticoizi: se recomandă profilaxie imediată.
2. cu administrare prenatală de corticoizi: surfactantul trebuie administrat numai dacă dezvoltă SDR.

Se recomandă profilaxia în cazul în care factorii de risc corespunzători vârstei gestaționale mai mici de 28 săptămâni sunt asociați cu doi sau mai mulți factori de risc de SDR:

- asfixie perinatală;
- necesitatea intubării la naștere;
- diabet matern;
- sarcini multiple;
- sex masculin;
- predispoziție familială pentru SDR;
- operație cezariană.

- nou-născuți la vârsta gestațională de 29 săptămâni sau mai mare: surfactantul trebuie administrat numai dacă se dezvoltă SDR.

La sugarii tratați cu surfactant exogen, datorită îmbunătățirii funcției pulmonare, se poate administra terapie cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene superioare, cu echipamente speciale.

Administrarea de surfactant poate să producă o scădere a severității SDR sau a riscului apariției acestuia, dar nu se poate aștepta o eliminare completă a mortalității și a morbidității asociate nașterilor unor copii prematuri, atât timp cât copiii prematuri sunt expuși altor complicații, datorate imaturității.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu este cazul, datorită faptului că medicamentul este indicat doar pentru nou-născuți prematuri.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este cazul, datorită faptului că medicamentul este indicat doar pentru nou-născuți prematuri.

4.8 Reacții adverse

O complicație rară și uneori letală la prematuri este hemoragia pulmonară. Incidența ei este cu atât mai mare cu cât imaturitatea copilului este mai mare.

Nu există nicio dovadă a creșterii riscului de apariție a acestui eveniment, după administrarea Curosurf.

S-au raportat cazuri rare de bradicardie, hipotensiune arterială, scăderea saturației în oxigen (vezi pct. 4.4), scăderea trecătoare a activității cerebrale electrice.

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și cumulate cu cele colectate din experiența post-marketing sunt listate în tabelul de mai jos conform terminologiei MeDRA cu următoarea frecvență : foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Sepsis	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Hemoragie intracraniană	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Bradycardie	Rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Displazie bronhopulmonară Pneumotorax Hemoragie pulmonară Hiperoxie Cianoză neonatală Apnee	Rare Mai puțin frecvente Rare Nu se cunoaște Nu se cunoaște Nu se cunoaște
Investigații diagnostice	Scăderea saturației în oxigen Electroencefalogramă anormală	Rare Nu se cunoaște
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile de utilizare	Complicații la intubarea endotraheală	Nu se cunoaște

Apneea și sepsisul pot apărea ca o consecință a imaturității copilului.

Apariția hemoragiilor intracraniene după instilația Curosurf a fost corelată cu reducerea presiunii arteriale medii și cu creșterea rapidă a PaO₂. Se recomandă utilizarea ventilatorului imediat după instilație pentru a evita creșterea rapidă a PaO₂.

În studiile clinice efectuate până în prezent s-a constatat o ușoară tendință de creștere a incidenței de persistență a canalului arterial la copiii tratați cu Curosurf (ca și cu alt surfactant).

S-a observat formarea de anticorpi împotriva componentelor proteice ale Curosurf, dar fără relevanță clinică.

Prematurii prezintă o incidență crescută a hemoragiilor cerebrale și a ischemiilor cerebrale, raportate ca leucomalacie periventriculară și anomalii hemodinamice cum ar fi persistența canalului arterial și persistența circulației fetale independent de îngrijirea în unitățile de terapie intensivă.

Acești copii prematuri prezintă un risc crescut de apariție a infecțiilor cum ar fi pneumonia și septicemia. Pot apărea și convulsii în perioada perinatală. Copiii prematuri dezvoltă frecvent tulburări hematologice și limfactice care pot fi înrăutățite de alte afecțiuni grave și de ventilația mecanică. Pentru a completa tabloul complicațiilor care apar la prematuri, pot să apară următoarele tulburări, corelate direct cu gravitatea afecțiunii și folosirea ventilației mecanice: pneumotorax, emfizem pulmonar interstițial și hemoragie pulmonară. Folosirea îndelungată a oxigenului în concentrație mare și a ventilației mecanice sunt asociate cu apariția displaziei bronhopulmonare și a retinopatiei de prematuritate.

Tehnica LISA

În studiile clinice, unele evenimente adverse tranzitorii și ușoare, fără consecințe în timpul administrării, au fost mai frecvente în loturile LISA decât în grupurile standard de control al tratamentului; în special: desaturarea oxigenului (grupul LISA 57,4% vs grupul standard de 26,6%), apneea (21,8% vs 12,8%), bradicardia (11,9% vs 2,8%), spuma la nivelul gurii vs 0,9%), sufocare (6,9% vs 1,8%) și strănut (5% vs 0). Această diferență între cele două grupuri poate fi justificată de utilizarea mai puțin frecventă a sedării în grupurile LISA față de standardele de îngrijire. Majoritatea acestor evenimente au fost ușor de gestionat.

În timpul unui studiu clinic comparativ spontan (NINSAPP), unele cazuri de enterocolită necrotizantă care necesită intervenție chirurgicală (8,4% în grupul cu metoda LISA și 3,8% în grupul cu administrare intubație standard / MV) și perforare interstițială focală care necesită intervenție chirurgicală (11,2% lotul LISA și 10,6% în grupul standard) au fost raportate, fără diferențe semnificative statistic între grupuri. Aceste evenimente ar putea fi fie complicații ale prematurității, fie consecințe ale altor tratamente utilizate la acești copii prematuri.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj după administrarea Curosurf. Totuși, în cazul foarte puțin probabil al supradozajului accidental, și numai dacă se constată semne clinice clare de afectare a respirației, ventilației sau oxigenării, se va încerca pe cât posibil aspirarea unei cantități cât mai mari de suspensie, în asociere cu tratament de susținere, cu o atenție particulară asupra echilibrului hidroelectrolitic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate pentru tratamentul aparatului respirator, surfactanți, codul ATC: R07AA02

Surfactantul pulmonar este un amestec de substanțe, în special fosfolipide și proteine specifice, care acoperă suprafața internă a alveolelor pulmonare. Principalul rol este de scădere a tensiunii superficiale pulmonare.

Această acțiune de scădere a tensiunii superficiale este esențială în stabilizarea alveolelor și în evitarea colabării lor la sfârșitul expirației, astfel încât pe întreaga durată a ciclului ventilator se mențin schimburile gazoase în limite normale.

Deficitul de surfactant pulmonar, indiferent de cauză, duce la insuficiență respiratorie severă care, în cazul prematurilor, este cunoscută sub numele de sindrom de detresă respiratorie (SDR) sau boala membranelor hialine (BMH). SDR este o cauză majoră de mortalitate și morbiditate la prematuri, putând să fie, de asemenea, responsabil de sechele pulmonare și neurologice pe termen lung.

Curosurf este folosit pentru a combate deficitul surfactantului pulmonar endogen prin administrarea endotraheală de surfactant exogen.

Proprietățile surfactantului din compoziția Curosurf favorizează distribuția uniformă în plămân și distribuția în alveole, la nivelul interfeței aer-lichid. Efectul fiziologic și terapeutic al Curosurf în cazul deficitului de surfactant a fost foarte larg documentat în numeroase modele animale.

Administrarea Curosurf la feteși imaturi de iepure, obținuți prin histerectomie și sacrificare imediată, a determinat o importantă ameliorare a expansiunii pulmonare.

După administrarea Curosurf pe o canulă traheală, la iepuri nou-născuți prematuri, ventilați cu oxigen 100%, s-a constatat o ameliorare importantă a fluxului respirator și a complianței toraco-pulmonare, în comparație cu animalele de control.

De asemenea, la iepurii nou-născuți prematuri, tratamentul cu Curosurf (menținând un volum standard de aproximativ 10 ml/kg) crește complianța sistemului toraco-pulmonar până la o valoare similară celei de la iepuri nou-născuți la termen.

Studii clinice internaționale pe un mare număr de cazuri, atât deschise cât și controlate, au demonstrat efectul terapeutic al Curosurf la copii cu SDR și la prematurii cu risc de SDR.

Copiii nou-născuți prematuri, tratați cu o singură doză de Curosurf (1,25-2,5 ml/kg, echivalent la 100-200 mg fracțiune fosfolipidică/kg) au prezentat o ameliorare rapidă a oxigenării, cu reducerea concentrației oxigenului inhalat (FiO₂) și o creștere a PaO₂, a raportului PaO₂/FiO₂ și a/APO₂; s-au redus rata mortalității și incidența complicațiilor pulmonare majore.

Administrarea suplimentară a una sau două doze de 100 mg/kg, se pare că reduce și mai mult incidența pneumotoraxului și a mortalității.

Un studiu clinic spontan (NINSAPP) a comparat administrarea Curosurf cu tehnica LISA și cea standard (intubație, administrare și ventilație mecanică) în două grupe de prematuri nou-născuți cu RDS și vârsta gestațională între 23 și 27 săptămâni (grupul LISA: N. 108, grup de control: N. 105). Tehnica LISA nu a fost inferioară celei standard la punctul final final (supraviețuirea fără displazie bronhopulmonară la 36 de săptămâni gestaționale). La punctele secundare LISA a fost superioară în creșterea supraviețuirii fără complicații majore și în reducerea frecvenței altor morbidități asociate cu prematuritate. Nevoia de ventilare mecanică a fost semnificativ redusă cu LISA.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După instilația endotraheală, Curosurf rămâne în principal în plămân, având un timp de înjumătățire de 67 ore pentru dipalmitoil-fosfatidilcolina marcată cu C₁₄, în cazul puilor nou-născuți de iepure.

La 48 ore de la administrare se pot găsi în plasmă și în alte organe decât în plămân, numai urme ale lipidelor din surfactant.

5.3 Date preclinice de siguranță

La diferite specii de animale, studiile de toxicitate după o singură doză, după administrarea intraperitoneală și endotraheală, nu au evidențiat semne de toxicitate la nivel pulmonar sau sistemic și nici mortalitate.

Studiile de toxicitate subacută (14 zile), efectuate la câine, iepure și șobolan nu au arătat niciun efect clinic, nicio modificare la nivel hematologic și nici variații macroscopice legate de tratament. Mai mult decât atât, Curosurf nu a prezentat nici un semn de toxicitate la șobolanii la care s-a administrat pe cale intraperitoneală (4 săptămâni).

Curosurf administrat parenteral la cobai, nu a determinat reacții anafilactice manifeste și nici nu a stimulat producția de anticorpi detectabili prin reacții anafilactice cutanate pasive. Nu s-a observat nicio reacție anafilactică după administrarea endotraheală. Mai mult, nu s-a evidențiat nici un potențial de sensibilizare dermică (testul Magnusson și Kligman).

Curosurf nu s-a dovedit mutagen sau clastogen.

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind genotoxicitatea sau clastogenitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină, Flacoanele care nu au fost deschise și nu au fost folosite, dar au fost încălzite la temperatura camerei pot fi reintroduse în frigider pentru o altă utilizare, în decursul a 24 de ore. A nu se încălzi la temperatura camerei și a nu se reintroduce în frigider mai mult de o singură dată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului


Curosurf 120 mg, suspensie pentru instilație endotraheo-pulmonară

Cutie cu 2 flacoane din sticlă incoloră, cu capac din plastic/aluminiu și dop din cauciuc clorobutilic, a 1,5 ml suspensie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Înainte de administrare, flaconul trebuie încălzit la o temperatură camerei, răsturnat ușor de câteva ori, în sus și în jos, fără a fi agitat, pentru obținerea unei suspensii omogene. Suspensia trebuie extrasă din flacon cu un ac steril, atașat la o seringă,

Pentru a extrage suspensia din flacon, urmați cu atenție instrucțiunile de mai jos:

1. localizați semnul (FLIP  UP) de pe capacul de plastic.
2. ridicați capacul în dreptul semnului și trageți în sus
3. trageți capacul de plastic cu porțiunea din aluminiu în jos.
4. și 5 îndepărtați inelul întreg trăgând de capacul din aluminiu
5. și 7. îndepărtați dopul de cauciuc pentru a extrage conținutul.

Conținutul unui flacon este pentru o singură administrare. Orice cantitate de suspensie neutilizată trebuie aruncată. A nu se păstra suspensia neutilizată pentru altă administrare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHIESI FARMACEUTICI SpA,
Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Curosurf 120 mg, suspensie pentru instilație endotraheo-pulmonară: 272/2007/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare, Octombrie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI AUGUST 2015

August 2018