

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Curosurf® 80 mg/ml instillaatiosuspensio hengitysteihin

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Curosurf on sian keuhkoista valmistettu luonnollinen surfaktantti, joka sisältää lähes pelkästään polaarisia lipidejä, erityisesti fosfatidyylikoliinia (noin 70 % kaikista fosfolipideistä) sekä noin 1 % erityisiä pienen molekyylipainon hydrofobisia proteiineja SP-B ja SP-C.

Yksi 1,5 millilitran pullo sisältää 120 mg sian keuhkon fosfolipidifraktiota.

Yksi 3 millilitran pullo sisältää 240 mg sian keuhkon fosfolipidifraktiota.

Koostumus suspensiomillilitraa kohden: 80 mg/ml sian keuhkon fosfolipidifraktiota, jossa on noin 74 mg/ml fosfolipidejä sekä 0,9 mg/ml pienen molekyylipainon hydrofobisia proteiineja.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Instillaatiosuspensio hengitysteihin.

Valkoinen tai keltainen steriili suspensio kerta-annosinjektiopulloissa hengitysteihin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Profylaktinen käyttö sellaisille raskauden 24-31 viikolla syntyneille keskosille, joilla on hengitysvaikeusoireyhtymän riski tai joilla on muita merkkejä surfaktanttivajauksesta.

Vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä (RDS).

4.2 Annostus ja antotapa

4.2.1 Annostus

4.2.1.1 Hengitysvaikeusoireyhtymä

Suosittelun aloitusannos on 100-200 mg/kg (1,25–2,5 ml/kg), kerta-annoksena mahdollisimman pian RDS-diagnoosin teon jälkeen.

Lisäannoksia (100 mg/kg, 1,25 ml/kg) voidaan antaa noin 12 tunnin välein, jos katsotaan, että RDS pitää yllä tai huonontaa keskosien hengitystilannetta (kokonaisannos maksimissaan 300-400 mg/kg).

4.2.1.2 Estohito

Kerta-annos 1,25-2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) tulisi antaa mahdollisimman pian synnytyksen jälkeen (mieluiten 15 minuutin kuluessa). Lisäannos 1,25 ml/kg (100 mg/kg) voidaan antaa 6-12 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja edelleen 12 tunnin kuluttua lapsille, joilla on jatkuvia hengitysvaikeusoireyhtymän oireita ja jotka ovat edelleen hengityslaitteesta riippuvaisia (kokonaisannos maksimissaan 3,75-5,0 ml/kg eli 300-400 mg/kg).

4.2.2 Antotapa

Curosurf-valmistetta saa antaa vain henkilö, jolla on koulutus keskosten hoitoon, elvytykseen ja tilan stabilointiin ja kokemusta näistä.

Curosurf annetaan hengitysteihin lapsille, joiden sydämensykeä ja valtimoiden happipitoisuutta tai happisaturaatiota seurataan jatkuvasti (yleensä tämä on mahdollista keskososastoilla).

Curosurf on pakattu käyttövalmiisiin injektiopulloihin, joita säilytetään jääkaapissa +2 – +8 °C:ssa. Injektiopullo lämmitetään huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä esimerkiksi pitämällä sitä kädessä muutaman minuutin ajan. Injektiopulloa käännettäen ylösalaisin muutaman kerran, mutta ei ravisteta, jotta saadaan mahdollisimman tasainen, homogeeninen suspensio. Vaahdonmuodostusta on vältettävä. Suspensio vedetään injektiopullosta pois steriilillä neulalla ja ruiskulla kohdan 6.6 ohjeiden mukaisesti.

Curosurf voidaan antaa seuraavilla tavoilla:

a) Lapsi irrotetaan hengityskoneesta

Irrota lapsi hetkeksi hengityskoneesta ja anna 1,25–2,5 ml/kg (100–200 mg/kg) suspensiota kertaboluksena suoraan henkitorven alaosaan intubaatioputken kautta. Ventiloi noin minuutin ajan käsin ja kytke lapsi sen jälkeen takaisin hengityskoneeseen käyttäen samoja asetuksia kuin ennen lääkkeen antamista. Mahdollisesti tarvittavat lisäannokset (1,25 ml/kg) voidaan antaa samalla tavalla.

tai

b) Lasta ei irroteta hengityskoneesta

Anna 1,25–2,5 ml/kg (100–200 mg/kg) suspensiota kertaboluksena suoraan henkitorven alaosaan asettamalla katetri imuaukon läpi ja intubaatioputkeen. Mahdollisesti tarvittavat lisäannokset (1,25 ml/kg) voidaan antaa samalla tavalla.

tai

c) Kolmas vaihtoehto on antaa valmistetta intubaatioputken kautta synnytyshuoneessa ennen mekaanisen ventilaation aloittamista – tässä tapauksessa ventiloidaan käsin – ja intubaatioputken poistamisen jälkeen voidaan siirtyä käyttämään CPAP-laitetta joko synnytyshuoneessa tai myöhemmin keskososastolle siirtymisen jälkeen (INTubation SURfactant Extubation – INSURE).

Vaihtoehtoissa a-c Curosurf annetaan potilaalle intubaatioputken kautta. Lapsen hengitystiet on imettävä puhtaaksi ennen lääkkeen antoa. Lapsi asetetaan selälleen. Curosurf annetaan katetrin avulla, jonka pituus säädetään yksilöllisesti siten, että kärki osuu lapsen carinan yläpuolelle. Curosurf annetaan 2-3 sekunnin aikana. Tämän jälkeen lapsi kytketään uudelleen respiraattoriin (jos lapsi oli irrotettuna koneesta) samalla happikonsentraatiolla kuin ennen lääkkeen antoa. Respiraattori on säädettävä kliinisen vasteen mukaan lääkkeen annon jälkeen. Vaikutus näkyy noin 5 minuutissa. Happipitoisuus on pyrittävä pitämään mahdollisimman alhaisena, jotta verikaasuarterit pysyvät riittävän fysiologisina. Hengitysteitä ei saa imeä ainakaan 6 tuntiin annon jälkeen (poikkeuksena henkeä uhkaava tilanne, ks. kohta 4.4).

d) Vähemmän invasiivinen surfaktantin annostelu ohuella katetrilla (Less Invasive Surfactant Administration – LISA)

Spontaanisti hengittäville ennenaikaisesti syntyneille lapsille voidaan annostella Curosurf-valmistetta vaihtoehtoisesti vähemmän invasiivisella surfaktantin annostelutekniikalla ohutta katetriä käyttäen. Annokset ovat samat kuin on esitetty menetelmille kohdissa a), b) ja c). Pieniläpimittainen katetri asetetaan lapsen henkitorveen niin, että laryngoskoopin avulla on näköyhteys äänihuuliin. Lapsi on tällöin kytkettynä CPAP-laitteeseen, jolloin varmistetaan jatkuva spontaani hengitys. Curosurf annetaan kertaboluksena 0,5–3 minuutin aikana. Curosurf-valmisteen annon jälkeen katetri poistetaan välittömästi. CPAP-hoitoa on jatkettava koko toimenpiteen ajan.

Surfaktantin antoon on käytettävä tähän käyttötarkoitukseen CE-merkittyjä ohuita katetreja.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Curosurf-valmisteen tehoa ja turvallisuutta munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen Curosurf-hoidon aloittamista lapsen yleistila pitää stabiloida. Asidoosi, hypotensio, anemia, hypoglykemia ja hypotermia tulee myös korjata parhaan mahdollisen vasteen saavuttamiseksi.

Jos tapahtuu lääkkeen takaisinvirtausta intubaatioputkeen, Curosurfin antaminen tulee keskeyttää, ja tarvittaessa tulee lisätä hengityskoneen sisäänhengityksen huippupainetta (peak inspiratory pressure), kunnes intubaatioputki puhdistuu.

Jos lapsen ventilaatio heikkenee huomattavasti valmisteen annon aikana tai heti sen jälkeen, intubaatioputkessa saattaa olla limaa, erityisesti, jos erityis keuhkoista oli ollut huomattavaa ennen lääkkeen antamista. Lapsen hengitysteiden imeminen tyhjäksi ennen valmisteen antamista saattaa vähentää intubaatioputkea tukkivien limatulppien syntymisen todennäköisyyttä. Jos epäillään intubaatioputken tukkeutumista eikä imu poista tukkeumaa, intubaatioputki pitää vaihtaa toiseen välittömästi.

Henkitorven eritteiden poistoa imemällä ei kuitenkaan suositella ainakaan 6 tuntiin valmisteen annon jälkeen. Poikkeus tähän suositukseen on henkeä uhkaava tilanne.

Jos lapsella ilmenee bradykardiaa, hypotensiota ja happisaturaation heikkenemistä (ks. kohta 4.8), tulee Curosurf-valmisteen anto lopettaa, ja tarvittaessa ryhtyä toimenpiteisiin syketaajuuden normalisoimiseksi. Stabiloinnin jälkeen lapsen hoitoa voidaan jatkaa, jolloin hänen elintoimintojaan tulee seurata asianmukaisesti.

Curosurfin annon jälkeen keuhkokomplianssi (rintakehän laajeneminen) ja hapetus voivat parantua nopeasti, jolloin hengityskoneen asetukset pitää säätää nopeasti tilanteen mukaisiksi.

Alveolaarisen kaasujenvaihdon paraneminen voi suurentaa valtimoveren happipitoisuutta nopeasti; siksi sisäänhengitetty happimäärä pitää säätää nopeasti sopivaksi hyperoksian välttämiseksi. Myös toiminnallisen jäännöskapasiteetin ja komplianssin parantua voidaan hengityskoneen sisäänhengityksen huippupainetta alentaa.

Jotta veren hapettuminen säilyisi oikeana, on säännöllisten verikaasuanalyysien lisäksi suositeltavaa seurata jatkuvasti happiosapainetta tai -saturaatiota myös transkutaanisesti.

Hoitoa voidaan jatkaa nenä-CPAP-hoitona, mutta vain sellaisissa yksiköissä, joissa on tähän tarvittavat laitteet.

Surfaktantilla hoidettavien lasten tilaa pitää seurata huolellisesti sen varalta, että heille tulee infektion merkkejä. Lapselle pitää antaa asianmukaista antibioottihoitoa heti, kun havaitaan ensimmäisiä infektion merkkejä.

Jos vaste Curosurf-hoitoon ei ole tyydyttävää tai jos potilaan tila huononee uudelleen nopeasti, on suositeltavaa ottaa huomioon muiden keskossuuden komplikaatioiden mahdollisuus ennen seuraavan annoksen antamista. Muita komplikaatioita ovat mm. avoin valtimotiehyt tai muut keuhkosairaudet,

kuten keuhkokuume.

Hyvin myöhään (yli 3 viikkoa) sikiökalvojen repeämisen jälkeen syntyneillä lapsilla voi olla jonkinasteista keuhkojen vajaakehitystä, eikä heidän vasteensa eksogeeniselle surfaktantille ole välttämättä optimaalinen.

Surfaktantin antamisen voidaan odottaa vähentävän hengitysvaikeusoireyhtymän vakavuutta, mutta sen ei voida odottaa poistavan keskosuuteen liittyvää kuolleisuutta ja sairastuvuutta kokonaan, sillä keskosilla saattaa olla muita epäkypsyyteen liittyviä komplikaatioita.

Curosurf-valmisteen antamisen jälkeen on rekisteröity ohimenevää aivosähkötoiminnan lamaantumista, joka kestää 2-10 minuuttia. Tätä on havaittu vain yhdessä tutkimuksessa, eikä sen vaikutus ole selvä.

Kun Curosurf-valmiste annetaan vähemmän invasiivisella surfaktantin annostelumenetelmällä (LISA), bradykardian, apnean ja pienentyneen happisaturaation esiintymistiheyden on ilmoitettu suurenevan. Nämä tapahtumat ovat yleensä lyhytkestoisia, niillä ei ole jälkiseurauksia annostelun aikana ja ne ovat helposti hoidettavissa. Jos nämä tapahtumat muuttuvat vakaviksi, surfaktanttihoito on lopetettava ja komplikaatiot on hoidettava.

Surfaktanttia pitäisi antaa estohoitona ainoastaan siinä tapauksessa, että tähän on asianmukaiset edellytykset synnytyshuoneessa. Estohoitoa saa antaa vain alla olevien suositusten mukaisesti:

- Estohoitoa (15 minuutin kuluessa syntymästä) pitäisi antaa lähes kaikille alle 27-viikkoisina syntyneille vauvoille.
- Estohoidon antamista pitää harkita yli 26-viikkoisina mutta alle 30-viikkoisina syntyneille vauvoille, jos vauva pitää intuboida synnytyshuoneessa tai jos äiti ei ole saanut kortikosteroideja ennen synnytystä.
 - Jos kortikosteroideja on annettu ennen lapsen syntymää, surfaktanttia annetaan vain siinä tapauksessa, että lapselle kehittyy RDS.
 - Muut riskitekijät huomioon ottaen estohoitoa pitäisi harkita myös silloin, jos jokin seuraavista liittyy keskosien syntymään: perinataalinen asfyksia, äidin diabetes, monisikiöraskaus, RDS miespuolisella sukulaisella ja keisarileikkaus.

Kaikkien muiden keskosten osalta suositellaan, että surfaktanttia annetaan varhaisessa vaiheessa tai valikoiduissa tapauksissa harkinnan mukaan.

Käytettävissä ei ole tietoja muista aloitusannoksista kuin 100–200 mg/kg, tiheämmästä kuin 12 tunnin välein tapahtuvasta annosta tai Curosurf-valmisteen käytöstä yli 15 tuntia RDS:n diagnosoiminnan jälkeen. Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu keskosilla, joilla on vaikea hypotensio. Curosurfin tehoa ja turvallisuutta sellaisille vastasyntyneille, joilla on jokin muu merkittävä sairaus tai epämuodostuma, ei ole osoitettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tunnetta.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei relevantti.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei relevantti.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa annetun hoidon aikana havaitut haittavaikutukset ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa MedDRA:n elinluokkajärjestelmän mukaisesti. Taulukossa käytetyt esiintymistiheydet ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), esiintymistiheys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Sepsis	Melko harvinainen
Hermosto	Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen
Sydän	Bradykardia	Harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Bronkopulmonaalinen dysplasia	Harvinainen
	Ilmarinta	Melko harvinainen
	Keuhkoverenvuoto	Harvinainen
	Hyperoksia	Tuntematon
	Neonataalin syanoosi	Tuntematon
	Apnea	Tuntematon
Tutkimukset	Happisaturaation väheneminen	Harvinainen
	Epänormaali aivosähkökäyrä	Tuntematon
Vammat ja myrkytykset	Intuboinnin komplikaatio	Tuntematon

Apneaa ja sepsistä voi esiintyä keskosuuden seurauksena.

Kallonsisäisen verenvuodon esiintyminen Curosurf-valmisteen annon jälkeen on liittynyt keskivverenpaineen alenemiseen ja valtimoveren happiosapaineen (PaO_2) varhaiseen nousuun. Korkeiden PaO_2 -huippujen välttämistä hengityskoneen säädöillä heti valmisteiden instilloinnin jälkeen suositellaan.

Tähänastisissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu lievää taipumusta avoimen valtimotiehyen esiintymiseen useammin, kun lasta on hoidettu Curosurf-valmisteella (samoin kuin muilla surfaktanteilla).

Vasta-aineiden muodostumista Curosurf-valmisteen proteiinikomponenteille on havaittu, mutta toistaiseksi ei ole tiedossa tämän asian kliinistä merkitystä.

Ennen aikaisesti syntyneillä vastasyntyneillä on tehohoidosta huolimatta suhteellisen usein aivoverenvuotoa ja aivoiskemiaa, joita on kuvattu periventrikulaarisena leukomalasiana, sekä hemodynaamisia anomaliaita, kuten avoin valtimotiehyt ja sikiöaikaisen verenkierroksen jatkuminen. Näillä lapsilla on myös suuri infektioiden, kuten keuhkokuumeen ja septikemian, riski. Perinataalikauden aikana saattaa myös esiintyä kouristuskohtauksia. Ennen aikaisesti syntyneille vauvoille tulee myös usein hematologisia- ja elektrolyyttihäiriöitä, joita vakava sairaus ja mekaaninen ventilaatio saattavat pahentaa. Lisäksi keskosuuteen liittyviä komplikaatioita voivat olla seuraavat häiriöt, jotka liittyvät suoraan sairauden vaikeusasteeseen sekä mekaaniseen ventilaatioon, joka on tarpeen reoksygenaation vuoksi: ilmarinta, interstitiaalinen keuhkolaajentuma, keuhkoverenvuoto. Suuren happipitoisuuden ja mekaanisen ventilaation pitkään jatkuva käyttö voi aiheuttaa bronkopulmonaarista dysplasiaa ja ennen aikaiseen synnytykseen liittyvää retinopatiaa (retinopathy of prematurity).

Vähemmän invasiivinen surfaktantin annosteluteknikka (LISA)

Kliinisissä tutkimuksissa eräät ohimenevät ja lievät haittapahtumat, joista ei ollut jälkiseurauksia lääkkeenannon aikana, olivat yleisempiä LISA-ryhmissä kuin standardihoitoa saaneissa kontrolliryhmissä. Näitä haittapahtumia olivat erityisesti happidesaturaatio (57,4 % LISA-ryhmässä

ja 26,6 % standardihoitoryhmässä), apnea (21,8 % ja 12,8 %), bradykardia (11,9 % ja 2,8 %), vaahtosuussa (21,8 % ja 2,8 %), yskiminen (7,9 % ja 0,9 %), hengitysteiden tukkeutuminen (6,9 % ja 1,8 %) ja aivastelu (5 % ja 0 %). Näiden kahden ryhmän välinen ero saattaa selittyä sillä, että LISA-ryhmissä käytettiin harvemmin sedaatiota kuin standardihoitoryhmissä. Suurin osa näistä tapahtumista oli helposti hoidettavissa.

Spontaanin vertailevan kliinisen tutkimuksen (NINSAPP) aikana raportoitiin joitakin leikkaushoitoa vaatineita nekrotisoivia enterokoliittitapauksia (8,4 % LISA-ryhmässä ja 3,8 % standardiannosteluintubaatio/mekaaninen ventilointi -ryhmässä) ja paikallisia suoliperforaatiotapauksia (11,2 % LISA-ryhmässä ja 10,6 % standardihoitoryhmässä), mutta ryhmien väliset erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Nämä tapahtumat voivat olla joko keskosuuteen liittyviä komplikaatioita tai keskosille käytettyjen muiden hoitojen seurauksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Curosurf-valmisteen yliannostuksesta ei ole raportteja. Jos yliannostus kuitenkin erehdyksessä tapahtuu ja sillä on selvä kliininen vaikutus lapsen hengitykseen, ventilaatioon tai hapettumiseen, suspensiota pitää aspiroida niin paljon kuin mahdollista ja lapselle pitää antaa tukihoidoa. Erityistä huomiota pitää kiinnittää neste- ja elektrolyyttitasapainoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet, surfaktantit
ATC-koodi: R07AA02

Keuhkosurfaktantti on sekoitus useita yhdisteitä, pääosin fosfolipidejä sekä proteiineja, jotka levittäytyvät keuhkorakkuloiden pinnalle ja alentavat keuhkopinnan jännitystä. Endogeeninen keuhkosurfaktantti vähentää pintajännitystä keuhkorakkuloiden ilma-nesteraajapinnassa ventilaation aikana, stabiloi keuhkorakkuloita ja estää niitä painumasta kasaan lepovaiheen transpulmonaalisisessa paineessa. Keuhkosurfaktantin puutos aiheuttaa keskosille hengitysvaikeusoireyhtymän (RDS), jolle on tyypillistä huono keuhkojen laajentuminen, riittämätön kaasujenvaihto sekä asteittainen keuhkojen kollapsi (atelektasi).

Curosurf kehitettiin korvaamaan tämä endogeenisen keuhkosurfaktantin puutos henkitorveen annettavalla eksogeenisellä surfaktantilla.

Pintaominaisuuksiensa ansiosta Curosurf jakautuu tasaisesti keuhkoissa ja leviää keuhkorakkuloiden neste-ilmarajapinnalla ja palauttaa pinta-aktiivisuuden keskosten keuhkoihin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Spontaanissa kliinisessä tutkimuksessa (NINSAPP) vertailtiin Curosurf-valmisteen annostelua

vähemmän invasiivisella surfaktantin annostelutekniikalla (LISA) ja standarditekniikalla (intubaatio, annostelu ja mekaaninen ventilaatio) kahdessa ryhmässä, joissa oli hengitysvaikeusoireyhtymää sairastavia gestaatioiältään 23–27 viikon ikäisiä vastasyntyneitä keskosia (LISA-ryhmä: N = 108, verrokkiryhmä: N = 105). LISA-tekniikka ei ollut standarditekniikkaa huonompi ensisijaisen päätetapahtuman (eloonjääminen ilman bronkopulmonaarista dysplasiaa 36 viikon gestatioiässä) suhteen. Toissijaisten päätetapahtumien suhteen LISA oli standarditekniikkaa parempi siinä, että se lisäsi eloonjäämistä ilman merkittäviä komplikaatioita ja vähensi muuta keskosuuteen liittyvää sairastavuutta. Mekaanisen ventilaation tarve väheni merkittävästi LISA-menetelmää käytettäessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Curosurf pysyy pääasiassa keuhkoissa intratrakeaalisen annon jälkeen. Vain pieniä jälkiä surfaktanttilipideistä voidaan löytää seerumista ja muista elimistä kuin keuhkoista 48 tuntia annon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakokinetiikka

Curosurf-valmistetta annetaan suoraan kohde-elimeen, keuhkoihin.

Sekä aikuisille että vastasyntyneille kaniineille annetuista radioaktiivisesti leimatuista komponenteista noin 50 % poistui keuhkorakkuloista ensimmäisten kolmen tunnin aikana henkitorveen annetun kertaannoksen jälkeen (¹⁴C-DPPC(dipalmitoyylifosfatidyylikoliini, Curosurf)). 24 tunnin aikana noin 45 % leimatusta DPPC:stä poistui aikuisten kaniinien keuhkoista, ja noin 20 % vastasyntyneiden kaniinien keuhkoista. Vastasyntyneissä kaniineissa ¹⁴C-DPPC kulkeutui keuhkorakkulatilasta keuhkoparenkyymin ja erittyi sieltä takaisin keuhkorakkuloihin, kun taas aikuisissa kaniineissa suurin osa lääkkeestä ei kiertänyt takaisin keuhkorakkuloihin. Puoliintumisaika keuhkoissa oli noin 25 tuntia aikuisten kaniinien ja 67 tuntia vastasyntyneiden kaniinien elimistössä.

Vastasyntyneiden kaniinien seerumista, maksasta, munuaisista ja aivoista mitatut pitoisuudet vaihtelivat 48 tunnin kohdalla 0,33 %:n ja 0,52 %:n välillä kaikista takaisin saadusta ¹⁴C-DPPC:stä.

Curosurf-valmisteen surfaktantissa olevien proteiinien metabolianopeudesta ei ole tietoja.

Ihmisille ei ole tehty farmakokinetiikkatutkimuksia, joissa olisi selvitetty Curosurf-valmisteen imeytymistä, biotransformaatiota tai erittymistä.

Akuutti toksisuus

Curosurf-valmisteen (200 mg/kg) anto intubaatioputken kautta terveille (ei surfaktanttipuutosta) rotille, marsuille, koirille ja kaniineille sai aikaan yksittäisiä hengitysoireita, joiden voidaan katsoa johtuvan liiallisesta nesteen määrästä hengitysteissä.

Curosurf-valmisteen anto intraperitoneaalisesti hiirille ja rotille korkeintaan 2000 mg/kg annoksilla sai aikaan piloerektiota sekä hypoaktiivisuutta.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Subakuutin intratrakeaalisen toksisuuden tutkimuksissa, jotka tehtiin koirilla, kaniineilla ja rotilla, ei Curosurf-valmisteen anto (14 päivää) aiheuttanut kliinisiä vaikutuksia tai hematologisia muutoksia eikä myöskään makroskooppisia muutoksia. Tutkimuksessa havaittiin vain hengitykseen liittyviä löydöksiä, jotka aiheutuivat keuhkoihin annetusta liiallisesta nestemäärästä.

Vähäistä tai kohtalaista reversiibeliä sentrilobulaarista maksasolujen vakuolisaatiota ja vakuolaarista degeneraatiota esiintyi rottien maksassa sen jälkeen, kun niille oli annettu Curosurf-valmistetta intraperitoneaalisesti annoksella 600 mg/kg/vrk neljän viikon ajan. Tällainen tila on odotettavissa suurten lipidiannosten intraperitoneaalisen annon jälkeen. Akuuttia inflammaatiota ja fibroosia esiintyi pistoskohdassa käytettäessä annosta 600 mg/kg. Paikallisia tai systeemisiä hoitoon liittyviä vaikutuksia ei havaittu käytettäessä korkeintaan annosta 350 mg/kg.

Immunogeenisuus

Antigeenisuustutkimukset eläimillä ovat osoittaneet, että Curosurf ei aiheuta akuutteja anafylaktisia reaktioita toistuvan parenteraalisen tai endotrakeaalisen herkistämisen jälkeen eikä stimuloi spesifisten vasta-aineiden muodostumista ihonalaisen herkistämisen jälkeen.

Eläinkokeiden tulokset vastaavat tuloksia kliinisistä tutkimuksista, joissa Curosurf ei aiheuttanut vasta-ainevastetta eikä stimuloinut immuunikompleksien muodostumista, kun Curosurf-hoitoa verrattiin verrokkilapsille annettuun perinteiseen hoitoon (lumehoito; lapsi irrotettiin hengityskoneesta ja häntä ventiloitiin manuaalisesti kahden minuutin ajan).

Karsinogeenisuus

Curosurf-valmisteen tai muiden surfaktanttien karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu.

Mutageenisuus

Curosurf-valmisteella tehdyt mutageenisuustutkimukset, joita olivat mm. Amesin testi, geenimutaatiotesti kiinalaisen hamsterin V79-soluissa, kromosomipoikkeavuustesti kiinalaisen hamsterin munasoluissa, poikkeava DNA-synteesi HELA S3 –soluissa sekä in vivo hiiren mikrotumatesti, olivat negatiiviset.

Heidelöllisyyden heikkeneminen

Curosurf-valmisteen lisääntymistoksisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumvetykarbonaatti (pH:n säätöön).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kesto aika

18 kk avaamattomana ja oikein säilytettynä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Ensimmäisen annon jälkeen yli jäänyttä määrää ei saa käyttää.

Avaamattomat, käyttämättömät Curosurf-injektiopullot, jotka on lämmitetty huoneenlämpöiseksi, voidaan palauttaa jääkaappiin 24 tunnin kuluessa tulevaa käyttöä varten.

Injektiopullon saa lämmittää huoneenlämpöiseksi ja palauttaa jääkaappiin vain kerran.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost


Kirkas väritön injektio pullo, muovi- ja alumiinikorkki sekä kumitulppa.
Pakkauskoost 1 x 1,5 ml ja 1 x 3 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio pullo lämmitetään huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Pulloa käännettäessä varovasti ylösalaisin, mutta ei ravisteta, jotta saadaan aikaan tasainen suspensio.

Suspensio vedetään injektiopullosta pois steriilillä neulalla ja ruiskulla.

Ota suspensio injektiopullosta alla olevien ohjeiden mukaisesti:

- 1) Etsi värillisestä muovikorkista lovi (NOSTA  YLÖS).
- 2) Nosta lovea ja vedä ylöspäin.
- 3) Vedä muovikorkkia ja sen alumiinista osaa alaspäin
- 4) ja 5) poista koko rengas vetämällä alumiininen päällys pois
- 6) ja 7) poista kumitulppa, jotta pääset käsiksi injektiopullon sisältöön.

Kertakäyttöinen. Hävitä käyttämättä jäänyt tuote. Älä säilytä käyttämättä jäänyttä lääkettä myöhempää käyttöä varten.

Käyttämättä jäänyt tuote ja jätteet pitää hävittää paikallisten suositusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

via Palermo 26/A 43122 Parma

Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11427

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.1994/28.1.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.2017