

# 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 molekyyllipainon 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 molekyyllipainon 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 Estohoito

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 synnytysuhuoneessa 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 tunneta.

#### **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 valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa MeDRA: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 keskiverenpaineen alenemiseen ja valtimoveren happiosapaineen ( $\text{PaO}_2$ ) varhaiseen nousuun. Korkeiden  $\text{PaO}_2$ -huippujen välttämistä hengityskoneen säädöillä heti valmisteen 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 verenkierron 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 haittatapahtumat, joista ei ollut jälkiseurauksia lääkkeenannon aikana, olivat yleisempiä LISA-ryhmissä kuin standardihoitoa saaneissa kontrolliryhmissä. Näitä haittatapahtumia 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 %), yskeminen (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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 tukihoitoa. 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-nesterajapinnassa ventilaation aikana, stabiloi keuhkorakkuloita ja estää niitä painumasta kasaan lepovaiheen transpulmonaalissa paineessa. Keuhkosurfaktantin puutos aiheuttaa keskosille hengitysvaikeusoireyhtymän (RDS), jolle on tyypillistä huono keuhkojen laajentuminen, riittämätön kaasujenvaihto sekä asteittainen keuhkojen kollapsi (atelektiaasi).

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 gestaatioiässä) 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 merkitsevästi 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 kerta-annoksen jälkeen ( $^{14}\text{C}$ -DPPC(dipalmitoyylifosfatidylioliini, Curosurf)). 24 tunnin aikana noin 45 % leimatusta DPPC:stä poistui aikuisten kaniinien keuhkoista, ja noin 20 % vastasyntyneiden kaniinien keuhkoista. Vastasyntyneissä kaniineissa  $^{14}\text{C}$ -DPPC kulkeutui keuhkorakkulatilasta keuhkoparenkyymiin ja erittyi sieltä takaisin keuhkorakkuloihin, kun taas aikuisissa kaniineissa suurin osa lääkkestä 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 kaikesta takaisin saadusta  $^{14}\text{C}$ -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 altituksen 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, kromosomipoikkeavuudesta kiinalaisen hamsterin munasoluissa, poikkeava DNA-synteesi HELA S3 –soluissa sekä in vivo hiiren mikrotumatesti, olivat negatiiviset.

## **Hedelmällisyyden 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 pakkaus koot**

Kirkas väritön injektiopullo, muovi- ja alumiinikorkki sekä kumitulppa.

Pakkaus koot 1 x 1,5 ml ja 1 x 3 ml.


### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Injektiopullo 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**

15.09.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Curosurf® 80 mg/ml instillationsvätska för luftvägarna, suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Curosurf är en naturlig surfaktant som framställts av svinlunga och innehåller nästan uteslutande polära lipider, framför allt fosfatidylkolin (cirka 70 % av alla fosfolipider) samt cirka 1 % särskilda hydrofoba proteiner SP-B och SP-C med låg molekylvikt.

En flaska om 1,5 ml innehåller 120 mg fosfolipidfraktion från svinlunga.

En flaska om 3 ml innehåller 240 mg fosfolipidfraktion från svinlunga.

Sammansättning per milliliter suspension: 80 mg fosfolipidfraktion från svinlunga per ml med cirka 74 mg fosfolipider per ml samt 0,9 mg hydrofoba proteiner med låg molekylvikt per ml.

Hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Instillationsvätska för luftvägarna, suspension.

Vit till gul steril suspension i injektionsflaska för administrering av en engångsdos i luftvägarna.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Profylaktisk användning för behandling av prematura barn födda i graviditetsvecka 24–31 som löper risk för respiratoriskt distressyndrom eller som uppvisar andra tecken på surfaktantbrist. Respiratoriskt distressyndrom hos nyfödda (RDS).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### 4.2.1 Dosering

##### 4.2.1.1 Respiratoriskt distressyndrom

Den rekommenderade startdosen är 100–200 mg/kg (1,25–2,5 ml/kg), administrerad som en engångsdos så snart som möjligt efter diagnos av RDS.

Ytterligare doser (100 mg/kg, 1,25 ml/kg) kan ges med cirka 12 timmars intervall om RDS bedöms vara orsaken till bestående nedsatt eller försämring av respiratorisk status hos det prematura barnet (maximal dos totalt 300–400 mg/kg).

##### 4.2.1.2 Profylaktisk behandling

En engångsdos om 1,25–2,5 ml/kg (100–200 mg/kg) bör administreras så fort som möjligt efter födseln (helst inom 15 minuter). En ytterligare dos om 1,25 ml/kg (100 mg/kg) kan ges 6–12 timmar efter den första dosen och sedan 12 timmar senare till barn som har kvarstående tecken på RDS och behov av respiratorbehandling (maximal dos totalt 3,75–5,0 ml/kg, dvs. 300–400 mg/kg).

#### 4.2.2 Administreringsätt

Curosurf får endast ges av personal utbildad för och med erfarenhet av behandling, återupplivning och stabilisering av för tidigt födda barn.

Curosurf ges i luftvägarna till barn vars hjärtfrekvens och arteriella syrgaskoncentration eller syrgasmättnad kontinuerligt monitoreras (detta är vanligtvis möjligt på neonatalavdelningar).

Curosurf finns i injektionsflaskor som är färdiga att användas och som ska förvaras i kylskåp mellan +2 och +8 °C. Injektionsflaskan ska värmas till rumstemperatur före användning, t ex genom att hålla den i handen några minuter. Injektionsflaskan vänds sedan försiktigt upp och ner några gånger, utan att skaka, för att erhålla en så jämn och homogen suspension som möjligt. Skumbildning ska undvikas. Suspensionen dras upp ur injektionsflaskan med en steril spruta och nål enligt instruktionerna i avsnitt 6.6.

Curosurf kan administreras antingen genom att:

a) Koppla bort barnet från respiratorn

Under en hastig bortkoppling från respiratorn administrera 1,25–2,5 ml/kg (100–200 mg/kg) av suspensionen som en engångsbolus, direkt i nedre delen av trakea genom endotrakealtuben. Ventilera manuellt i ungefär en minut och återanslut sedan barnet till respiratorn med samma inställningar som före administrering av läkemedlet. Ytterligare doser (1,25 ml/kg) kan administreras på samma sätt om nödvändigt.

eller

b) Utan att koppla bort barnet från respiratorn

Administrera 1,25–2,5 ml/kg (100–200 mg/kg) av suspensionen som en engångsbolus, direkt i nedre delen av trakea genom att leda en kateter in i endotrakealtuben genom sugporten. Ytterligare doser (1,25 ml/kg) kan administreras på samma sätt om nödvändigt.

eller

c) Ett tredje alternativ är administrering via endotrakealtub i förlossningsrummet innan mekanisk ventilering påbörjats – i detta fall används manuell ventilering – efter extubering är övergång till CPAP ett alternativ, antingen i förlossningsrummet eller senare efter förflyttning till neonatalavdelning (INTubation SURfaktant Extubation - INSURE).

Vid alternativ a–c administreras Curosurf via endotrakealtub. Barnets luftvägar sugas rena före administrering. Barnet placeras i ryggläge. Curosurf administreras via en kateter vars längd anpassas individuellt, så att spetsen sticker fram precis ovanför barnets carina. Curosurf administreras under 2–3 sekunder. Efter administrering återansluts barnet till respiratorn (om barnet varit bortkopplat från respiratorn) med samma syrgaskoncentration som före administreringen. Respiratorn måste därefter justeras med hänsyn till det kliniska svaret. Effekt kan väntas inom cirka 5 minuter.

Syrgaskoncentrationen ska hållas så låg som möjligt för att upprätthålla tillräckligt fysiologiska blodgasvärden. Efter administrering får inte luftvägarna sugas på åtminstone 6 timmar (om det inte är fråga om en livshotande situation, se avsnitt 4.4).

d) Mindre invasiv administrering av surfaktant (Less Invasive Surfactant Administration- LISA) genom en tunn kateter

Till för tidigt födda barn som andas spontant kan Curosurf administreras med hjälp av mindre invasiv teknik för administrering av surfaktant genom en tunn kateter. Doserna är de samma som för metoderna a), b) och c). En kateter med liten diameter placeras i barnets luftstrupe så att man ser stämbanden med laryngoskop. För att försäkra kontinuerlig spontan andning är barnet kopplat till en

CPAP-apparat. En engångsbolus av Curosurf ges under 0,5–3 minuter. Efter administrering av Curosurf avlägsnas katetern genast. CPAP-behandlingen ska fortsätta under hela ingreppet.

Vid administrering av surfaktant ska tunna katetrar som är CE-märkta för detta ändamål användas.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

Säkerhet och effekt för Curosurf har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Innan start av behandling med Curosurf ska barnets generella tillstånd stabiliseras. Korrektion av acidosis, hypotension, anemi, hypoglykemi och hypotermi är nödvändig för att Curosurf ska fungera optimalt.

Vid reflux ska administrering av Curosurf avbrytas och respiratorns maximala inspiratoriska tryck (peak inspiratory pressure) vid behov ökas tills endotrakealtuben har tömts.

Hos barn vars ventilation försämras märkbart under eller strax efter dosering kan endotrakealtuben ha blockerats med slem, särskilt om sekretion från lungorna var riklig innan administrering av läkemedlet. Om barnets luftvägar sugts rena innan administrering kan risken för att slem blockerar endotrakealtuben minska. Om blockering av endotrakealtuben misstänks och rengöring för att ta bort blockaden misslyckas, ska endotrakealtuben bytas omedelbart.

Aspiration av sekretioner från luftvägarna rekommenderas dock inte under minst 6 timmar efter administrering, med undantag för livshotande tillstånd.

Om episoder av bradykardi, hypotension och reducerad syrgasmättnad uppstår (se avsnitt 4.8), ska administrering av Curosurf avbrytas och åtgärder för att normalisera hjärtfrekvensen övervägas. Efter stabilisering kan behandling av barnet fortsätta under lämplig monitorering av vitala funktioner.

Efter administrering av Curosurf kan lungtjänjbarheten (expansion av bröstkorgen) och syresättningen förbättras snabbt vilket medför att respiratorns inställningar snabbt måste justeras i enlighet med situationen.

Förbättrat gasutbyte i alveolerna kan snabbt öka syrekonzentrationen i artärblod. Detta kräver motsvarande snabb reduktion av den inspirerade syrgaskonzentrationen för att förhindra hyperoxi. I och med förbättrad funktionell residualkapacitet och tjänjbarhet kan respiratorns maximala inspiratoriska tryck minskas.

För att bibehålla rätt värden för syresättning av blodet, utöver fortlöpande analyser av blodgaser, rekommenderas även kontinuerlig transkutan monitorering av syrets partialtryck och syremättnad.

Nasal CPAP kan användas som fortsatt behandling men endast i enheter som är utrustade för detta.

Nyfödda som behandlas med surfaktant ska övervakas noggrant med avseende på tecken på infektioner. Adekvat antibiotikabehandling ska sättas in genast vid första tecken på infektion.

Vid otillräckligt svar på behandlingen med Curosurf eller vid snabbt återfall bör man undersöka möjligheten av andra komplikationer hos prematura barn innan administrering av nästa dos, t ex persistierande ductus arteriosus (PDA) eller andra lungsjukdomar, såsom lunginflammation.

Hos barn födda mycket långt (över 3 veckor) efter att fosterhinnorna spruckit kan lungornas utveckling vara ofullständig och eventuellt är deras svar på exogen surfaktant inte optimalt.

Administrering av surfaktant förväntas lindra RDS, men kan inte förväntas eliminera mortalitet eller morbiditet hos prematura barn helt eftersom andra komplikationer kan uppstå till följd av det för tidigt födda barnets omognad.

Efter administrering av Curosurf har en övergående sänkning av EEG som varat under 2–10 minuter registrerats. Observationen har bara gjorts i en studie och dess betydelse är inte känd.

Frekvensen av bradykardi, apné och minskad syremättnad har rapporterats öka när Curosurf administreras med LISA-teknik. Dessa händelser är ofta kortvariga, har inga konsekvenser under administreringen och är lätta att behandla. Om dessa händelser blir allvariga ska surfaktantbehandlingen sättas ut och komplikationerna behandlas.

Surfaktant bör ges som profylax endast om adekvata förutsättningar föreligger i förlossningsrummet. Profylaktisk behandling kan endast ges enligt rekommendationerna nedan:

- Profylaktisk behandling (inom 15 minuter efter födseln) bör ges till nästan samtliga nyfödda barn födda före graviditetsvecka 27.
- Profylaktisk behandling ska övervägas hos nyfödda barn födda efter graviditetsvecka 26 men före vecka 30 om endotrakeal intubation behövs i förlossningsrummet eller om modern inte fått kortikosteroider före förlossning.
  - Har kortikosteroider getts före barnets födelse ges surfaktant endast om RDS utvecklas hos barnet.
  - Med beaktande av övriga riskfaktorer bör profylaktisk behandling övervägas även vid något av följande tillstånd i samband med prematur födelse: perinatal asfyxi, diabetes hos modern, flerbördsgraviditet, RDS hos en manlig släkting och kejsarsnitt.

För alla andra prematura barn rekommenderas tidig administrering av surfaktant eller i särskilda fall efter övervägande.

Det finns ingen information om effekter av andra initiala doser än 100–200 mg/kg, mer frekvent dosering än intervall om 12 timmar eller administrering av Curosurf påbörjad senare än 15 timmar efter diagnos av RDS. Behandling med Curosurf av för tidigt födda barn med allvarlig hypotension har inte studerats.

Säkerhet och effekt av Curosurf har inte fastställts hos nyfödda barn med någon annan betydande sjukdom eller missbildning.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga kända.

#### **4.6 Graviditet och amning**

Ej relevant.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningar som observerats i kliniska prövningar och som insamlats efter att Curosurf börjat marknadsföras är listade i tabellen nedan enligt organsystem (MedDRA) och enligt följande frekvenser:

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Sepsis	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Intrakraniell blödning	Mindre vanliga
Hjärtat	Bradykardi	Sällsynta
Blodkärl	Hypotension	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bronkopulmonell dysplasi	Sällsynta
	Pneumotorax	Mindre vanliga
	Pulmonell blödning	Sällsynta
	Hyperoxi	Ingen känd frekvens
	Neonatal cyanos	Ingen känd frekvens
	Apné	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Sänkt syrgasmättnad	Sällsynta
	Abnormt elektroencefalogram	Ingen känd frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Komplikationer efter endotrakeal intubation	Ingen känd frekvens

Apné och sepsis kan förekomma som konsekvenser av det prematura barnets omognad.

Förekomst av intrakraniella blödningar efter installation med Curosurf har relaterats till sänkt medelvärde för arteriellt blodtryck och tidig stigning av syrgasens partialtryck i artärblod ( $\text{PaO}_2$ ). Höga toppar av  $\text{PaO}_2$  bör undvikas genom att genast justera inställningarna på respiratorn efter instillation.

I de kliniska studier som hittills gjorts har små tecken på ökad incidens av persisterande ductus arteriosus (PDA) rapporterats hos nyfödda efter behandling med Curosurf (liksom för andra surfaktanter).

Antikroppsbildning mot proteinkomponenter i Curosurf har observerats, men man har hittills ej kunnat påvisa någon klinisk relevans av dessa.

För tidigt födda barn har relativt högre incidenser av cerebrala blödningar och cerebrala ischemiska attacker, rapporterat som periventrikulär leukomalaci och hemodynamiska anomalier, såsom persisterande ductus arteriosus och ihållande fetal cirkulation trots intensivvård. Dessa för tidigt födda barn löper också hög risk för att få infektioner, såsom lunginflammation och septikemi. Krampanfall kan också förekomma under den perinatale perioden. För tidigt födda barn får ofta också hematologiska och elektrolytiska rubbningar som kan förvärras av allvarlig sjukdom och mekanisk ventilation. För en fullständig bild av komplikationerna hos för tidigt födda barn, kan följande sjukdomar direkt relateras till sjukdomstillståndet och mekanisk ventilation som används för att återställa syresättningen hos för tidigt födda: pneumotorax, interstitiellt pulmonellt emfysem, pulmonell blödning. Slutligen kan långvarig användning av höga koncentrationer av syrgas och mekanisk ventilation associeras med bronkopulmonell dysplasi och retinopati hos prematura.

Mindre invasiv teknik för administrering av surfaktant genom en tunn kateter (LISA).

I kliniska prövningar var vissa övergående och milda biverkningar som inte ledde till några konsekvenser under administreringen, särskilt minskad syremättnad (57,4 % i LISA-gruppen och 26,6 % i standardgruppen), apné (21,8 % och 12,8 %), bradykardi (11,9 % och 2,8 %), fradga i munnen (21,8 % och 2,8 %), hosta (7,9 % och 0,9 %), luftvägshinder (6,9 % och 1,8 %) och nysning (5 % och 0 %), vanligare i LISA-grupperna än i kontrollgrupperna som fick standardbehandling. Skillnaden mellan dessa två grupper kan förklaras med att sedering användes mer sällan i LISA-grupperna jämfört med standardbehandlingsgrupperna. Majoriteten av dessa händelser var lätta att behandla.

Under en spontan jämförande klinisk prövning (NINSAPP) rapporterades några fall av nekrotiserande enterokolit som krävde operation (8,4 % i LISA-gruppen och 3,8 % i gruppen med standardadministrering-intubering/mekanisk ventilation) och fokala intestinala perforationer som krävde operation (11,2 % i LISA-gruppen och 10,6 % i standardgruppen). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Dessa händelser kan antingen bero på komplikationer förknippade med prematuritet eller vara konsekvenser av annan behandling som används till för tidigt födda barn.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats med Curosurf. I osannolika fall av oavsiktlig överdosering, och endast om det har tydlig klinisk påverkan på det nyfödda barnets andning, ventilation eller syresättning, ska så mycket som möjligt av suspensionen sugas upp och understödjande behandling ges med speciellt fokus på vätske- och elektrolytbalans.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

**Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen, surfaktanter**  
**ATC-kod: R07AA02**

Lungsurfaktant är en blandning av olika föreningar, huvudsakligen fosfolipider samt proteiner som sprider sig på alveolernas yta och sänker ytspänningen på lungytan. Endogen lungsurfaktant sänker ytspänningen på luft-vätskagränssnittet under ventilering, stabiliserar alveolerna och hindrar dem från att sjunka ihop till följd av det transpulmonella trycket under vilofasen. Brist på lungsurfaktant orsakar respiratoriskt distressyndrom (RDS) hos prematura barn som kännetecknas av dålig expansion av lungorna, otillräckligt gasutbyte samt gradvis lungkollaps (atelektas).

Curosurf utvecklades för att ersätta denna brist på endogen lungsurfaktant genom exogen surfaktant som administreras i luftvägarna.

Tack vare sina ytegenskaper fördelas Curosurf jämnt i lungorna och sprids i vätska-luftgränssnittet i alveolerna och återställer ytaktiviteten i lungorna hos prematura barn.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I en spontan klinisk prövning (NINSAPP) jämfördes LISA-teknik med standardteknik (intubering, administrering och mekanisk ventilation) för administrering av Curosurf i två grupper för tidigt födda barn med RDS och gestationsålder mellan 23 och 27 veckor (LISA-grupp: N = 108, kontrollgrupp: N = 105). LISA-tekniken var inte sämre än standardtekniken avseende primärt effektmått (överlevnad utan bronkopulmonell dysplasi vid 36 veckors gestationsålder). Avseende sekundära effektmått var LISA bättre när det gäller ökad överlevnad utan betydande komplikationer och minskad sjuklighet på grund av andra komplikationer som hör till prematuritet. Behovet av mekanisk ventilation minskade betydligt med LISA.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intratrakeal administrering stannar Curosurf huvudsakligen i lungorna. Endast mindre spår av surfaktantlipider kan spåras i serum och andra organ än lungor 48 timmar efter administrering.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Farmakokinetiska egenskaper

Curosurf administreras direkt i målorganet, alltså lungorna.

Både hos fullvuxna och nyfödda kaniner eliminerades cirka 50 % av de radioaktivt märkta komponenterna från alveolerna under de tre första timmarna efter administrering av en engångsdos i luftvägarna ( $^{14}\text{C}$ -DPPC(dipalmitoylfosfatidylkolin, Curosurf)). Under 24 timmar eliminerades cirka 45 % av radioaktivt märkt DPPC från lungorna hos fullvuxna kaniner och cirka 20 % från lungorna hos nyfödda kaniner. Hos nyfödda kaniner transporterades  $^{14}\text{C}$ -DPPC från alveolerna till lungparenkymet och utsöndrades därifrån tillbaka till alveolerna. Hos fullvuxna kaniner cirkulerade största delen av läkemedlet däremot inte tillbaka till alveolerna. Halveringstiden i lungor var cirka 25 timmar hos fullvuxna kaniner och 67 timmar hos nyfödda kaniner.

Vid 48 timmar varierade uppmätta koncentrationer i serum, lever, njurar och hjärna hos nyfödda kaniner mellan 0,33 % och 0,52 % av totala  $^{14}\text{C}$ -DPPC som cirkulerat tillbaka.

Det finns ingen information om metaboliseringshastigheten av proteiner i surfaktanten som Curosurf innehåller.

Inga farmakokinetiska studier har genomförts hos människa för att undersöka absorption, metabolism eller utsöndring av Curosurf.

### Akut toxicitet

Administrering av Curosurf (200 mg/kg) genom endotrakealtub till friska (ingen surfaktantbrist) råttor, marsvin, hundar och kaniner orsakade enstaka andningssymtom som kan anses bero på överflödigt vätska i andningsvägarna.

Intraperitoneal administrering av Curosurf till möss och råttor i doser upp till 2000 mg/kg orsakade piloerektion och hypoaktivitet.

### Allmäntoxicitet

I studier om subakut intratrakeal toxicitet hos hundar, kaniner och råttor orsakade administrering av Curosurf (14 dagar) inga kliniska effekter, hematologiska förändringar eller makroskopiska förändringar. I studien observerades endast andningsrelaterade fynd som orsakades av administrering av överflödigt vätska i lungorna.

Lindrig eller måttlig reversibel centrilobulär vakuolisering och vakuolär degeneration av leverceller förekom i lever hos råttor efter intraperitoneal administrering av Curosurf i dosen 600 mg/kg/dygn i fyra veckor. Detta tillstånd kan förväntas uppstå efter intraperitoneal administrering av höga lipiddoser. Akut inflammation och fibros förekom vid injektionsstället vid användning av dosen 600 mg/kg. Inga lokala och systemiska behandlingsrelaterade effekter observerades vid doser upp till 350 mg/kg.

### Immunogenicitet

Studier angående antigenicitet hos djur har visat att Curosurf varken orsakar akuta anafylaktiska reaktioner efter upprepad parenteral eller endotrakeal sensibilisering eller stimulerar bildning av specifika antikroppar efter subkutan sensibilisering.



Resultaten på djurstudier är i linje med resultaten på kliniska studier där Curosurf inte orsakade antikroppsrespons eller stimulerade bildning av immunkomplex då behandling med Curosurf jämfördes med standardbehandling som gavs till barnen i kontrollgruppen (placebo; barnet kopplades bort från respiratorn och ventilerades manuellt i två minuter).

### **Karcinogenicitet**

Karcinogen potential för Curosurf eller andra surfaktanter har inte studerats.

### **Mutagenicitet**

Bl.a. följande mutagenicitetsstudier har utförts med Curosurf med negativa resultat: Ames test, genmutationstest i V79-celler från kinesisk hamster, kromosomavvikelsestest i äggceller från kinesisk hamster, avvikande DNA-syntes i HELA S3-celler samt test avseende mikrokärnor hos mus *in vivo*.

### **Nedsatt fertilitet**

Inga reproduktionstoxikologiska studier har utförts med Curosurf.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, natriumvätekarbonat (för pH-justering).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inga kända.

### **6.3 Hållbarhet**

18 månader i oöppnad förpackning vid korrekt förvaring.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Läkemedel som blir kvar efter den första administreringen får inte användas. Oöppnade och oanvända injektionsflaskor med Curosurf som värmts upp till rumstemperatur kan återföras till kylskåp inom 24 timmar för framtida bruk. Injektionsflaskan får värmas upp till rumstemperatur och återföras till kylskåp endast en gång.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**


Klar, färglös injektionsflaska med plast- och aluminiumlock samt gummipropp. Förpackningsstorlekar 1 x 1,5 ml och 1 x 3 ml.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Injektionsflaskan ska värmas till rumstemperatur före användning. Flaskan omskakas inte men vänds försiktigt upp och ner tills en jämn suspension erhålls.

Suspensionen dras upp ur injektionsflaskan med en steril spruta och nål.

Dra upp suspensionen ur injektionsflaskan enligt följande anvisningar:

- 1) Hitta skåran som finns på det färgade plastlocket (LYFT  UPP).
- 2) Lyft i skåran och dra uppåt.
- 3) Dra plastlocket och dess aluminiumdel nedåt
- 4) och 5) avlägsna hela ringen genom att dra bort aluminiumhöljet

6) och 7) ta bort gummiproppen så att du kommer åt innehållet i injektionsflaskan.

För engångsbruk. Kassera överbliven produkt. Spara inte oanvänt läkemedel för senare användning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala rekommendationer.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
via Palermo 26/A 43122 Parma  
Italien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11427

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

25.4.1994/28.1.2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.09.2022