

1. LEGEMIDLETS NAVN

Curosurf 80 mg/ml, endotrakeopulmonal instillasjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Curosurf er en naturlig surfaktant fra porcine lunger og inneholder nesten utelukkende polare lipider, særlig fosfatidylkolin (ca 70 % av det totale fosfolipidinnholdet) og ca 1 % småmolekylære hydrofobe proteiner, SP-B og SP-C.

Porcine lungelipider og proteiner 80 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Endotrakeopulmonal instillasjonsvæske, suspensjon.

Hvit til gul, steril suspensjon i endose hetteglass for bruk i luftveiene.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av premature barn som har, eller løper risiko for å utvikle, respiratorisk distress-syndrom (RDS).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Profylaktisk bruk: En dose på 100-200 mg/kg kroppsvekt (1,25 -2,5 ml/kg) administreres så tidlig som mulig etter fødselen (helst innen 15 minutter). Ytterligere doser på 1,25 ml/kg (100 mg/kg) kan gis 6-12 timer etter den første dosen og siden 12 timer senere til barn som fortsatt har symptomer på RDS og behov for respiratorbehandling. (Maksimal totaldose: 3,75-5,0 ml/kg (300-400 mg/kg).)

Resultatene fra de kliniske studiene tyder på at følgende spedbarn har høyere risiko for å utvikle RDS, og dermed størst potensiell nytte av profylaktisk behandling: svært lav gestasjonsalder (<31 graviditetsuker), ingen prenatal kortikosteroidbehandling, mannlig kjønn eller tegn på surfaktantmangel.

RDS-behandling: Anbefalt startdose er 100-200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg) gitt som én enkelt dose så raskt som mulig etter diagnostisering.

Ytterligere doser på 100 mg/kg (1,25 ml/kg) med 12 timers intervaller kan også gis til barn dersom RDS anses som årsak til vedvarende nedsatt eller forverret respirasjonsstatus. Maksimal totaldose: 300-400 mg/kg (3,75 ml/kg-5,0 ml/kg).

Tilførsel: Preparatet bør bare gis av personer med spesialutdannelse og erfaring i behandling av for tidlig fødte barn og under forutsetning av at tilstrekkelig utrustning for ventilering og overvåkning av barn med RDS er tilstede.

Preparatet gis via endotrakealtube til barn hvor hjerterefrekvens og arteriell oksygenkonsentrasjon eller oksygenmetning følges kontinuerlig.

Curosurf finnes i hetteglass som er ferdig til bruk og som skal oppbevares i kjøleskap (2-8 °C). Hetteglasset varmes forsiktig opp til romtemperatur før bruk, for eksempel ved å holde det i hånden noen minutter, og vendes forsiktig opp og ned til en får en jevn suspensjon. Suspensjonen skal trekkes opp av hetteglasset med en sprøyte og en steril nål i henhold til instruksjonene i pkt. 6.6.

Curosurf kan administreres enten ved å:

a. Koble bort barnet fra respiratoren

Koble midlertidig bort barnet fra respiratoren og administrer 1,25-2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) av suspensjonen som en bolusinjeksjon, direkte i nedre del av trakea via endotrakealtuben. Ventiler manuelt i ca 1 minutt og koble barnet på nytt til respiratoren med samme innstillinger som før administrering. Ytterligere doser på 100 mg/kg (1,25 ml/kg) kan administreres på samme sett om nødvendig.

eller

b. Uten å koble ifra respiratoren:

Administrer 100-200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg) av suspensjonen som en bolusinjeksjon direkte i nedre del av trakea ved å føre et kateter inn i endotrakealtuben gjennom sugporten. Ytterligere doser på 100 mg/kg (1,25 ml/kg) kan administreres på samme sett om nødvendig.

c. Et tredje alternativ er administrering via endotrakealtube innen mekanisk ventilering startes – i dette tilfelle brukes pusteballong og ekstubasjon til CPAP er et alternativ, enten i fødestua eller senere etter overflytting til prematuravdeling (INTubation, SURfaktant, Ekstubasjon – INSURE).

d. Mindre invasiv administrasjon av surfaktant med et tynt kateter (Less Invasive Surfactant Administration – LISA)

Hos spontant pustende for tidlig fødte barn, kan Curosurf alternativt også administreres med den mindre invasive metoden for surfaktantadministrasjon (LISA) ved å bruke et tynt kateter. Dosene er de samme som for modalitetene under punkt a), b) og c). Et kateter med liten diameter plasseres i trakea på barn som får CPAP-behandling, og det må sikres kontinuerlig spontan pusting med direkte visualisering av stemmebåndet ved laryngoskopi. Curosurf instilleres med en enkelt bolus over 0,5–3 minutter. Etter Curosurf-instillasjonen skal tuben fjernes umiddelbart. CPAP-behandling skal gis under hele prosedyren.

Det skal benyttes tynne katetre som er CE-merket for denne typen bruk, til å administrere surfaktanten.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Curosurf hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke vurdert.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Ingen spesifikke kjente kontraindikasjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Curosurf startes bør barnets generelle tilstand stabiliseres. Korreksjon av acidose, hypotensjon, anemi, hypoglykemi og hypotermi anbefales.

Ved reflux bør administrasjon av Curosurf avbrytes og om nødvendig respiratorens innblåsningstrykk økes til endotrakealtuben er tømt.

Hos barn hvor ventilasjonen nedsettes merkbart i løpet av eller straks etter dosering, kan endotrakealtuben ha blitt blokkert med slim, særlig om sekresjon fra lungene var fremtredende før administrasjon. Dersom barnets luftveier suges rene før dosering reduseres risikoen for at slim blokkerer endotrakealtuben. Dersom blokkering av endotrakealtuben mistenkes og rengjøring for å ta bort blokaden mislykkes, bør endotrakealtuben byttes umiddelbart. Aspirasjon av sekresjoner fra luftveiene anbefales imidlertid ikke i minst 6 timer etter administrasjon, med unntak av livstruende tilfeller.

Dersom episoder med bradykardi, hypotensjon og redusert oksygenmetning oppstår (se pkt. 4.8), bør administrasjon av Curosurf avbrytes og tiltak for å normalisere hjerterefrekvensen overveies og gjennomføres. Etter stabilisering kan det nyfødte barnet fortsatt behandles med egnet monitorering av vitale funksjoner.

Etter administrasjon av Curosurf kan lungefunksjonen forbedres raskt. Dette krever rask justering av ventilatorens innstillinger.

Forbedring av gassutvekslingen i alveolene kan resultere i rask økning av arteriell oksygenkonsentrasjon: derfor kreves en rask justering av den inspirerte oksygenkonsentrasjonen for å forhindre hyperoksi. For å opprettholde riktige blodoksygenverdier, utover periodiske blodgassanalyser, anbefales fortløpende oppfølging av transkutan PaO_2 eller oksygenmetning.

nCPAP (nasal continuous positive airway pressure) kan brukes for å fortsette behandlingen, men kun i fasiliteter som er utstyrt for dette.

Nyfødte som behandles med surfaktant følges nøye med hensyn til tegn på infeksjon. Ved første tegn på infeksjon skal barnet umiddelbart behandles med egnet antibiotika.

Ved utilfredsstillende respons på behandlingen med Curosurf eller ved raskt tilbakefall bør man undersøke muligheten for andre komplikasjoner før administrasjon av neste dose, for eksempel persisterende ductus arteriosus (PDA) eller andre lungesykdommer som lungebetennelse.

Barn født etter graviditet med langvarig vannavgang (mer enn 3 uker) kan ha noen grad av lungehypoplasi og ikke svare optimalt på eksogen surfaktant.

Administrasjon av surfaktant forventes å lindre RDS, men kan ikke forventes eliminere mortalitet eller morbiditet helt ettersom andre komplikasjoner kan oppstå hos for tidlig fødte barn. Etter administrasjon kan forbigående reduksjon er EEG med 2-10 minutters varighet registrert. Dette er observert i bare en studie og betydningen av dette er ukjent.

Når Curosurf administreres med LISA-teknikken, er det rapportert om økt forekomst av bradykardi, apné og redusert oksygenmetning. Disse hendelsene er vanligvis av kort varighet, uten konsekvenser for administrasjonen og enkle å håndtere. Dersom hendelsene blir alvorlige, må surfaktantbehandlingen stoppes og komplikasjonene behandles.

Profylaktisk behandling med surfaktant bør bare gis hvor egnede fasiliteter er tilgjengelig og i henhold til følgende anbefalinger:

- Profylakse (innen 15 minutter etter fødsel) bør gis til nesten alle nyfødte barn etter en graviditet som har vart i mindre enn 27 uker.
- Profylakse bør overveies for nyfødte når graviditeten har vart i mer enn 26 uker men færre enn 30 uker, dersom intubasjon kreves eller dersom moren ikke har fått kortikosteroider prenatalt.
 - Dersom kortikosteroider er gitt prenatalt, skal surfaktant kun gis hvis RDS utvikles.
 - På grunn av andre risikofaktorer forbundet med lav alder ved fødsel, kan profylakse også overveies når andre risikofaktorer for RDS foreligger: perinatal asfyksi, diabetes hos moren, multiple graviditeter, mannlig kjønn, RDS i familien, keisersnitt.

Hos alle andre nyfødte anbefales administrasjon av surfaktant for tidlig eller selektiv behandling.

Det finnes ingen informasjon om effekter av andre startdoser enn 100 mg/kg og 200 mg/kg, mer frekvent dosering enn 12-timersintervaller eller administrasjon av Curosurf startet senere enn 15 timer etter RDS-diagnose.

Behandling med Curosurf av for tidlig fødte barn med alvorlig hypotensjon er ikke studert.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kjente.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ikke relevant.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger observert i kliniske studier og etter markedsføring er listet opp i henhold til organklasse (MeDRA) og etter følgende frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Organklasse	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sepsis		
Nevrologiske sykdommer	Intrakranial blødning		
Hjertesykdommer		Bradykardi	
Karsykdommer		Hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Pneumothorax	Bronkopulmonal dysplasi, pulmonal blødning,	Hyperoksi, neonatal cyanose, apné
Undersøkelser		Redusert oksygenmetning	Unormalt elektroencefalogram
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Komplikasjoner ved endotrakeal intubasjon

Apné og sepsis kan forekomme på grunn av spedbarnets umodenhet.

Forekomst av intrakranial blødning etter bruk av Curosurf har vært relatert til reduksjon i gjennomsnittelig arterielt blodtrykk og tidlige topper i arteriell oksidering (PaO₂). Høye PaO₂-topper kan unngås ved å justere innstillingene på respiratoren umiddelbart etter installasjon.

I kliniske studier er det rapportert en svak tendens til økt forekomst av persisterende ductus arteriosus (PDA) hos nyfødte behandlet med Curosurf (som med andre surfaktanter).

Dannelse av antistoffer mot proteinkomponentene i Curosurf er observert, men foreløpig uten bevis på klinisk relevans.

Premature har, uavhengig av intensivbehandling, relativt høy forekomst av cerebral blødning og iskemi, rapportert som periventrikulær leukomalaci og hemodynamisk anomali som persisterende ductus arteriosus (PDA) og vedvarende fetal sirkulasjon. Disse for tidlig fødte har også høy risiko for å utvikle infeksjoner som pneumoni og bakteriemi (sepsis). Kramper kan også forekomme i den perinatale perioden. Det er også vanlig at premature utvikler hematologiske og elektrolyttiske forstyrrelser som kan forverres ved alvorlig sykdom og mekanisk ventilasjon. Følgende lidelser er direkte relatert til alvorlighetsgrad av sykdom og bruk av mekanisk ventilasjon, nødvendig for reoksygenering: pneumothorax, interstitiell pulmonal emfysem og lungeblødning. Langvarig bruk av høy konsentrasjon av oksygen og mekanisk ventilasjon er forbundet med utvikling av bronkopulmonal dysplasi og retinopati hos nyfødte.

LISA-teknikken

I kliniske studier var noen forbigående og milde bivirkninger, uten konsekvenser for administrasjonen, hyppigere i LISA-gruppen enn i kontrollgruppen med standard behandling: spesielt redusert oksygenmetning (57,4 % i LISA-gruppen mot 26,6 % i standardgruppen), apné (21,8 % mot 12,8 %), bradykardi (11,9 % mot 2,8 %), fråde rundt munnen (21,8 % mot 2,8 %), hoste (7,9 % mot 0,9 %), kvelning (6,9 % mot 1,8%) og nysing (5 % mot 0). Forskjellen mellom de to gruppene kan skyldes sjeldnere bruk av sedasjon i LISA-gruppen enn ved standard behandling. De fleste hendelsene er enkle å behandle.

I løpet av en spontan sammenlignende klinisk studie (NINSAPP) ble det rapportert om enkelte tilfeller av nekrotiserende enterokolitt som krevde kirurgi (8,4 % i gruppen med LISA-metoden og 3,8 % i gruppen med standard administrasjon-intubasjon/MV) og fokal interstitiell perforasjon som krevde kirurgi (11,2 % i LISA-gruppen og 10,6 % i standardgruppen), men uten statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Disse hendelsene kan enten være komplikasjoner ved for tidlig fødsel eller konsekvenser av annen behandling av disse premature babyene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

Field Cod

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert om overdosering etter administrasjon av Curosurf. Hvis det imidlertid skulle skje at det blir gitt en overdose ved et uhell, og bare hvis det har en klar klinisk effekt på barnets respirasjon, ventilering eller oksygenering, skal så mye som mulig av suspensjonen aspireres, og barnet bør få støttebehandling, spesielt med tanke på væske- og elektrolyttbalanse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet, lungesurfaktanter. ATC-kode: R07A A02

Den aktive substansen i preparatet dannes normalt i lungene og består av fosfolipider, lipider og to hydrofobe lavmolekylære proteiner (SP-B og SP-C) fra svinelunger. Kolfoskerilpalmitat (dipalmitoylfatidylkolin) utgjør hovedbestanddelen. Proteinfraksjonen utgjør ca. 1 % og er viktig for spredning av preparatet over alveolene.

Preparatet senker patologisk høy overflatespenning i lungealveolene. Dette er nødvendig for å stabilisere alveolene og muliggjøre en effektiv gassutskiftning under hele ventilasjonscyclusen.

Klinisk effekt og sikkerhet

En spontan klinisk studie (NINSAPP) har sammenlignet administrasjon av Curosurf med LISA-teknikken og standard metode (intubasjon, administrasjon og mekanisk ventilasjon) hos to grupper nyfødte som var født før termin med RDS og gestasjonsalder på mellom 23 og 27 uker (LISA-gruppe: n=108, kontrollgruppe: n=105). LISA-teknikk var ikke dårligere enn standard metode på primært endepunkt (overlevelse uten bronkopulmonal dysplasi ved gestasjonsalder på 36 uker). På det sekundære endepunktet var LISA bedre ved å øke overlevelse uten store komplikasjoner og ved å redusere hyppigheten av andre sykdomstilstander assosiert med for tidlig fødsel. Behovet for mekanisk ventilasjon ble signifikant redusert med LISA.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intratrakeal administrasjon på nyfødte kaniner har man konstatert at Curosurf hovedsakelig forblir i lungene. Halveringstiden med C¹⁴-merket dipalmitoylfosfatidylkolin var 67 timer. 48 timer etter administrering kan bare spor av surfaktante lipider påvises i serum og andre organer enn lungene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutte toksisitetsstudier utført på dyr ved intraperitoneal og intratrakeal administrasjon frembrakte hverken lunge- eller systemisk toksisitet og heller ikke mortalitet.

Subakutte intratrakeale toksisitetsstudier på hund, kanin og rotte viste ingen klinisk effekt eller hematologiske endringer og heller ikke makroskopiske variasjoner. Curosurf ga ingen tegn på direkte toksisitet hos rotter ved intraperitoneal administrasjon.

Curosurf tilført parenteralt i marsvin utløste ingen anafylaktiske reaksjoner og stimulerte heller ikke produksjonen av antistoffer målt ved passiv anafylaktisk kutanreaksjon. Det ble ikke observert anafylaktisk reaksjon ved intratrakeal administrasjon.

Det er ingen tegn på dermal sensibiliserende virkning (Magnusson og Kligman-test).

Curosurf viste ingen mutagen eller klastogen aktivitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid, natriumhydrogenkarbonat (for justering av pH), sterilt vann.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2-8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Eventuelt overskudd i åpnet hetteglass skal kasseres. Uåpnede, ubrukte hetteglass som har vært oppvarmet til romtemperatur kan settes tilbake i kjøleskap innen 24 timer for senere bruk.

Skal ikke varmes til romtemperatur og returneres til kjøleskap mer enn en gang.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (1,5 ml og 3,0 ml) av ufarget glass for engangsbruk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglasset skal varmes opp til romtemperatur før bruk og vendes forsiktig opp og ned, uten å riste, til en får en jevn suspensjon.

Suspensjonen skal trekkes opp fra hetteglasset med en steril nål og sprøyte.

Følg nedenstående instruksjon når suspensjonen skal trekkes opp:

- 1) Finn fliken (FLIP ➡ UP) på den fargede plasthetten.
- 2) Skyv plasthetten oppover.
- 3) Dra plasthetten med aluminiumsfliken nedover.
- 4) og 5) Fjern hele ringen ved å dra av aluminiumshylsteret.
- 6) og 7) Fjern gummiheten for å trekke opp innholdet.

Kun til engangsbruk. Eventuelt overskudd i hetteglasset skal kasseres. Ikke oppbevar ubrukt overskudd til senere bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi Farmaceutici SpA, Via Palermo 26/A, 43122 Parma-Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

8084

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

06.03.1995

10. OPPDATERINGSDATO

24.10.2016