ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CUROSURF®, ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΝΣΤΑΛΛΑΞΗ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο των 1,5 ml περιέχει:

Ενεργό συστατικό: 120 mg φωσφολιπιδικό κλάσμα πνευμόνων χοίρου.

Ένα φιαλίδιο των 3 ml περιέχει:

Ενεργό συστατικό: 240 mg φωσφολιπιδικό κλάσμα πνευμόνων χοίρου.

Το CUROSURF είναι ένας φυσικός επιφανειοδραστικός παράγοντας που παρασκευάζεται από πνεύμονες χοίρου. Περιέχει πολικά λιπίδια και ειδικότερα φωσφατιδυλχολίνη (περίπου 70% της συνολικής ποσότητας φωσφολιπιδίων) και περίπου 1%, υδρόφοβων επιφανειοδραστικών ειδικών πρωτεϊνών SP-B και SP-C χαμηλού μοριακού βάρους.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Στείρο εναιώρημα σε φιαλίδια της μιας δόσης για ενδοτραχειακή ή ενδοβρογχική χορήγηση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) σε πρόωρα νεογνά.
- Προληπτική χρήση σε νεογνά με κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΑΔ.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το CUROSURF πρέπει να χορηγείται μόνο σε νοσοκομείο από ιατρικό προσωπικό εκπαιδευμένο και έμπειρο στην εντατική θεραπεία πρόωρων νεογνών, διαθέτοντας κατάλληλο εξοπλισμό για τον αερισμό και την παρακολούθηση των νεογνών με ΣΑΔ.

Θεραπεία: Η συνιστώμενη δόση είναι 100-200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg) σωματικού βάρους χορηγούμενη ως μονήρης bolus δόση. Μπορούν να χορηγηθούν επιπλέον δόσεις των 100 mg / kg, η κάθε μία σε μεσοδιαστήματα των 12 ωρών, σε νεογνά που εξακολουθούν να χρειάζονται υποβοηθούμενο αερισμό και συμπληρωματικό οξυγόνο (μέγιστη συνολική δόση: 300-400 mg / kg).

Η θεραπεία συνιστάται να αρχίζει όσο δυνατόν πιο γρήγορα μετά τη διάγνωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ).

Προφύλαξη: Δόση 100-200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg) σωματικού βάρους θα πρέπει να χορηγηθεί όσο το δυνατόν συντομότερα (μέσα σε 15 λεπτά από τη γέννηση). Μπορούν να χορηγηθούν επιπλέον δόσεις των 100 mg/kg 6-12 ώρες μετά την αρχική και έπειτα σε μεσοδιαστήματα των 12 ωρών σε

περιπτώσεις με επιμένοντα σημεία ΣΑΔ που απαιτείται μηχανικός αερισμός (μέγιστη συνολική δόση: 300-400 mg / kg).

Τρόπος χορήγησης

Το CUROSURF διατίθεται έτοιμο προς χρήση σε φιαλίδια, τα οποία πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία μεταξύ +2 και +8°C.

Πριν από τη χρήση το φιαλίδιο θα πρέπει να θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου, για παράδειγμα κρατώντας το στο χέρι για λίγα λεπτά και αναστρέφοντας απαλά μερικές φορές, χωρίς να ανακινείται, για να πάρει τη μορφή ομοιόμορφου εναιωρήματος.

Το εναιώρημα πρέπει να εξάγεται από το φιαλίδιο με τη βοήθεια αποστειρωμένης βελόνας και σύριγγας ακολουθώντας την οδηγία που περιγράφεται στην παράγραφο 6.6.

Το CUROSURF μπορεί να χορηγηθεί ως εξής:

α. Αποσυνδέοντας τον μηχανικό αερισμό από το νεογνό

Αποσυνδέστε προσωρινά τον μηχανικό αερισμό από το νεογνό και χορηγήστε του 1,25 έως 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) εναιωρήματος, ως μονήρης bolus δόση, κατευθείαν στο κατώτερο μέρος της τραχείας μέσω του ενδοτραχειακού σωλήνα. Κάντε στο νεογνό τεχνητή αναπνοή με τη χρήση ασκού για ένα περίπου λεπτό και μετά επανασυνδέστε το νεογνό με τον αναπνευστήρα, διατηρώντας τις ρυθμίσεις που είχαν τεθεί πριν τη χορήγηση του CUROSURF. Άλλες δόσεις (1,25ml/kg που ισοδυναμούν με 100 mg/kg) αν χρειαστεί, μπορούν να χορηγηθούν με τον ίδιο τρόπο.

ή

β. Χωρίς να αποσυνδεθεί το νεογνό από τον μηχανικό αερισμό

Χορηγήστε 1,25 έως 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) εναιωρήματος, ως μονήρης bolus δόση, κατευθείαν στο κατώτερο μέρος της τραχείας με διέλευση ενός καθετήρα από την οπή αναρρόφησης και εντός του ενδοτραχειακού σωλήνα. Άλλες δόσεις (1,25ml/kg που ισοδυναμούν με 100 mg/kg) αν χρειαστούν, μπορούν να χορηγηθούν με τον ίδιο τρόπο.

γ. Με τη μέθοδο INSURE (INtubation-Surfactant-Extubation)

Υπάρχει μια τρίτη επιλογή χορήγησης, η οποία είναι η διασωλήνωση του νεογνού για τη χορήγηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Οι δόσεις είναι οι ίδιες που υποδεικνύονται και για τις επιλογές χορήγησης α) και β). Σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιείται η τεχνική *bagging* και μετά τη χορήγηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα και της αποσωλήνωσης, μπορεί να εφαρμοστεί ρινικό CPAP (συνεχής θετικής πίεσης αεραγωγών).

δ. Λιγότερο επεμβατική χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα με λεπτό καθετήρα (LISA)

Εναλλακτικά, σε πρόωρα νεογνά με αυθόρμητη αναπνοή μπορεί να χορηγηθεί Curosurf και μέσω της τεχνικής *Less Invasive Surfactant Administration* (LISA) με τη χρήση ενός λεπτού καθετήρα. Οι δόσεις είναι οι ίδιες όπως αναφέρονται στα σημεία α), β) και γ). Ένας καθετήρας μικρής διαμέτρου τοποθετείται στην τραχεία των νεογνών σε CPAP, διασφαλίζοντας τη συνεχή αυθόρμητη αναπνοή, με άμεση απεικόνιση των φωνητικών χορδών μέσω λαρυγγοσκόπησης. Το Curosurf ενσταλάζεται εφάπαξ, ως *bolus* δόση εντός 0,5-3 λεπτών. Μετά την ενστάλαξη του Curosurf, ο καθετήρας απομακρύνεται αμέσως. Η αναπνευστική υποστήριξη μέσω συσκευής CPAP θα πρέπει να συνεχιστεί καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται καθετήρες πιστοποιημένοι με σήμανση CE, για τη συγκεκριμένη τεχνική χορήγησης του επιφανειοδραστικού παράγοντα.

Συνίσταται συνεχής παρακολούθηση οξυγόνωσης του αίματος, ανεξάρτητα από το τρόπο χορήγησης, καθότι, μετά τη χορήγηση παρατηρείται γενικά ταχεία αύξηση του PaO_2 ή του κορεσμού οξυγόνου. Συνίσταται η συνεχής παρακολούθηση διαδερμικά του PO_2 ή του κορεσμού οξυγόνου για να αποφευχθεί η υπεροξυγόνωση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ή Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CUROSURF σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν αξιολογηθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

Μέχρι στιγμής δεν έχουν αναφερθεί συγκεκριμένες αντενδείξεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πριν να αρχίσει η θεραπεία πρέπει να σταθεροποιηθεί η γενική κατάσταση του νεογνού. Συνίσταται, επίσης, διόρθωση της οξέωσης, της υπότασης, της αναιμίας, της υπογλυκαιμίας και της υποθερμίας.

Σε περίπτωση παλινδρόμησης, η χορήγηση του CUROSURF θα πρέπει να διακοπεί και ενδέχεται να απαιτηθεί η ταχεία αύξηση της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης του αναπνευστήρα μέχρι να εκκαθαριστεί ο ενδοτραχειακός σωλήνας.

Στα νεογνά των οποίων οι αναπνευστικές παράμετροι μεταβάλλονται σημαντικά κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την ενστάλαξη, θα μπορούσε να υπάρχει απόφραξη λόγω βλέννας στον ενδοτραχειακό σωλήνα, ειδικά εάν πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου οι πνευμονικές εκκρίσεις ήταν αυξημένες.

Η αναρρόφηση πριν από τη χορήγηση της κάθε δόσης μπορεί να μειώσει την πιθανότητα απόφραξης από βλέννη στον ενδοτραχειακό σωλήνα. Εάν υπάρχει υπόνοια απόφραξης του ενδοτραχειακού σωλήνα και η αναρρόφηση είναι ανεπιτυχής, ο ενδοτραχειακός σωλήνας πρέπει να αντικατασταθεί αμέσως.

Ωστόσο, η αναρρόφηση των εκκρίσεων της τραχείας δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 ώρες μετά τη χορήγηση, εκτός εάν προκύψουν συνθήκες απειλητικές για τη ζωή.

Σε περίπτωση εμφάνισης επεισοδίων βραδυκαρδίας, υπότασης και μειωμένου κορεσμού οξυγόνου (βλ. Παράγραφο 4.8), θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του CUROSURF και να ληφθούν υπόψη τα κατάλληλα μέτρα για την ομαλοποίηση της καρδιακής συχνότητας. Μετά τη σταθεροποίηση, το νεογνό μπορεί ακόμα να συνεχίσει τη θεραπεία με την κατάλληλη παρακολούθηση των ζωτικών σημείων.

Η διάταση του πνεύμονα μπορεί να εμφανίσει ταχεία βελτίωση μετά την χορήγηση CUROSURF, στην περίπτωση αυτή απαιτείται ταχεία μείωση της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης χωρίς να αναμένεται η επιβεβαίωση από τον έλεγχο των αερίων του αίματος.

Η βελτίωση της κυψελιδικής ανταλλαγής αερίων μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτατη αύξηση της συγκέντρωσης του αρτηριακού οξυγόνου. Συνεπώς πρέπει να γίνει μία γρήγορη προσαρμογή της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου οξυγόνου για να αποφευχθεί η υπεροξυγόνωση. Για να διατηρηθούν τα κανονικά επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος, συνιστάται εκτός από την περιοδική εξέταση των αερίων του αίματος, συνεχής παρακολούθηση διαδερμικά του PaO_2 ή του κορεσμού οξυγόνου.

Η συνεχής θετική πίεση ρινικού αερισμού (ρινικό-CPAP) μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία συντήρησης νεογνών που έλαβαν επιφανειοδραστικό παράγοντα, αλλά μόνο σε μονάδες κατάλληλα εξοπλισμένες για την εφαρμογή αυτής της τεχνικής.

Στα νεογνά που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με επιφανιοδραστικό παράγοντα απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για την εμφάνιση κάποιας λοίμωξης. Από τα πρώτα συμπτώματα λοίμωξης το νεογνό θα πρέπει αμέσως να λάβει κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία.

Σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με CUROSURF ή ταχείας υποτροπής, συνιστάται πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση να εξεταστεί η πιθανότητα εμφάνισης άλλων επιπλοκών που σχετίζονται με την προωρότητα του νεογνού, όπως είναι ο παραμένων ανοικτός Βοτάλειος πόρος ή άλλες πνευμονικές παθήσεις όπως η πνευμονία.

Ιδιαίτερη προσοχή συνίσταται στα νεογνά που γεννιούνται μετά από μια μεγάλης διάρκειας ρήξη των μεμβρανών (μεγαλύτερης των 3 εβδομάδων) τα οποία μπορεί να μην δείξουν άριστη ανταπόκριση σε χορηγούμενο επιφανειοδραστικό παράγοντα, καθώς μπορεί να εμφανίσουν πνευμονική υποπλασία.

Η χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα αναμένεται ότι θα περιορίσει τη βαρύτητα του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, αλλά δεν μπορεί να αναμένεται ότι θα εξαλείψει τελείως τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα που σχετίζονται με την πρόωρη γέννηση, αφού τα πρόωρα νεογνά μπορεί να εμφανίσουν άλλες επιπλοκές λόγω της πρόωρης γέννησής τους. Μετά τη χορήγηση του CUROSURF**,** παρατηρήθηκε παροδική καταστολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου η οποία διήρκησε 2 έως 10 λεπτά. Αυτό το δεδομένο έχει παρατηρηθεί μόνο σε μία μελέτη και η επίπτωσή του δεν είναι σαφής.

Κατά τη χορήγηση του Curosurf με την τεχνική LISA, έχει αναφερθεί αύξηση της συχνότητας βραδυκαρδίας, άπνοιας και μείωσης του κορεσμού οξυγόνου. Αυτά τα συμβάντα είναι γενικά σύντομης διάρκειας, χωρίς επιπτώσεις κατά τη χορήγηση και είναι εύκολα διαχειρίσιμα. Εάν αυτά τα συμβάντα γίνουν σοβαρά, διακόψτε τη θεραπεία με επιφανειοδραστικό παράγοντα και προβείτε στη θεραπεία των επιπλοκών.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε εγκαταστάσεις με εμπειρία στην εντατική θεραπεία πρόωρων νεογνών και με συνεχής παρακολούθηση σύμφωνα με τις ακόλουθες συστάσεις:

α) η χορήγηση για προφύλαξη (εντός 15 λεπτών από τη γέννηση) πρέπει να εφαρμόζεται σε όλα σχεδόν τα νεογνά ηλικίας κάτω των 27 εβδομάδων κύησης.

β)η χορήγηση για προφύλαξη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στα νεογνά ηλικίας άνω των 26 εβδομάδων και κάτω των 30 εβδομάδων εάν απαιτείται διασωλήνωση ή εάν η μητέρα δεν έχει λάβει

κορτικοστεροειδή προγεννητικά. Όταν έχουν χορηγηθεί προγεννητικά κορτικοστεροειδή, ο επιφανειοδραστικός παράγοντας πρέπει να χορηγείται μόνο αν αναπτυχθεί ΣΑΔ.

γ) εξετάζοντας άλλους παράγοντες κινδύνου, η χορήγηση για προφύλαξη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στα πρόωρα νεογνά όταν εμφανίζεται οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις: περιγεννητική ασφυξία, μητρικός διαβήτης, πολλαπλές εγκυμοσύνες, αρσενικό φύλλο, οικογενειακό ιστορικό ΣΑΔ και καισαρική τομή.

Σε όλα τα άλλα πρόωρα νεογνά συνίσταται να αρχίζει η χορήγηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα όσο δυνατόν πιο γρήγορα με τα πρώτα συμπτώματα της αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις άλλων αρχικών δόσεων (για διαστήματα μικρότερα των 12 ωρών) εκτός των 100 ή 200 mg / kg, ως συχνότερη δοσολογία ή χορήγηση του CUROSURF ξεκινώντας 15 ώρες μετά από τη διάγνωση της ΣΑΔ.

Δεν έχει μελετηθεί η χορήγηση του CUROSURF σε πρόωρα νεογνά με σοβαρή υπόταση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν αναφερθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν εφαρμόζεται.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε κλινικές μελέτες και συμπεριλήφθηκαν με εκείνες που συλλέχθηκαν κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά, παρατίθενται πιο κάτω, ταξινομημένες ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (σύμφωνα με τους MedDRA προτεινόμενους όρους) και οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ Συχνές (≥1/10), Συχνές (≥1/100 έως <1/10), Μη συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) Πολύ Σπάνιες (≤1/10.000), και Μη Γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος σύμφωνα με το MedDRA	**Ανεπιθύμητες Ενέργειες**	**Συχνότητα**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σηψαιμία	Μη συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Μη συχνή
Καρδιακές διαταραχές	βραδυκαρδία	Σπάνια
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βρογχοπνευμονική δυσπλασία	Σπάνια
	Πνευμοθώρακας	Μη συχνή
	Πνευμονική αιμορραγία	Σπάνια
	Υπεροξία	Μη γνωστή
	Κυάνωση νεογνού	Μη γνωστή

	Άπνοια	Μη γνωστή
Παρακλινικές εξετάσεις	Μείωση κορεσμού οξυγόνου	Σπάνια
	Μη φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα	Μη γνωστή
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Επιπλοκές Ενδοτραχειακής Διασωλήνωσης	Μη γνωστή

Η άπνοια και η σήψη μπορούν να εμφανιστούν ως συνέπεια της προωρότητα του νεογνού

Η εμφάνιση ενδοκρανιακών αιμορραγιών μετά από την ενστάλαξη του CUROSURF έχει συσχετιστεί με μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης αίματος και ταχεία αύξηση της αρτηριακής οξυγόνωσης (PaO_2). Η αποφυγή υψηλών επιπέδων PaO_2 επιτυγχάνεται με ρύθμιση του αναπνευστήρα αμέσως μετά την ενστάλαξη.

Σε κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα, έχει αναφερθεί μια μικρή τάση για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του παραμένοντος ανοικτού Βοτάλειου πόρου, σε νεογνά που υποβάλλονται σε θεραπεία με CUROSURF (όπως και με άλλους επιφανειοδραστικούς παράγοντες).

Έχει παρατηρηθεί σχηματισμός αντισωμάτων κατά των πρωτεϊνικών συστατικών του CUROSURF, αλλά μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί κλινικής σημασίας.

Τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν σχετικά υψηλή συχνότητα εγκεφαλικής αιμορραγίας και εγκεφαλικής ισχαιμίας, που αναφέρθηκαν ως περικοιλιακή λευκομαλάκυνση και αιμοδυναμικές ανωμαλίες όπως παραμένων ανοικτός Βοτάλειος πόρος και η παραμένουσα εμβρυική κυκλοφορία στο νεογνό παρά την παροχή εντατικής θεραπείας. Αυτά τα νεογνά διατρέχουν επίσης υψηλό κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων όπως πνευμονία και βακτηριαιμία (ή σηψαιμία). Επιληπτικές κρίσεις μπορεί επίσης να εμφανιστούν στην περιγεννητική περίοδο. Επιπλέον, τα πρόωρα νεογνά συνήθως αναπτύσσουν αιματολογικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να επιδεινωθούν προς σοβαρή πάθηση και μηχανικό αερισμό. Για να ολοκληρωθεί η εικόνα των επιπλοκών της πρόωρης νεογνικής ηλικίας, μπορεί να παρουσιαστούν οι ακόλουθες διαταραχές που σχετίζονται άμεσα με τη σοβαρότητα της νόσου και τη χρήση του μηχανικού αερισμού, που είναι απαραίτητες για την επανα-οξυγόνωση: πνευμοθώρακας, διάμεσο πνευμονικό εμφύσημα και πνευμονική αιμορραγία. Τέλος, η παρατεταμένη χρήση υψηλών συγκεντρώσεων οξυγόνου και μηχανικού αερισμού σχετίζεται με την ανάπτυξη της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας και της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας.

Τεχνική LISA

Σε κλινικές μελέτες, ορισμένες παροδικές και ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες, χωρίς επιπτώσεις κατά τη χορήγηση, ήταν πιο συχνές στις ομάδες θεραπείας με τη τεχνική LISA από ότι στις ομάδες ελέγχου καθιερωμένης μεθόδου θεραπείας, ειδικότερα: αποκορεσμός οξυγόνου (57,4% ομάδα LISA έναντι 26,6% της ομάδας ελέγχου), άπνοια (21,8% έναντι 12,8%), βραδυκαρδία (11,9% έναντι 2,8%), αφρό στο στόμα (21,8 έναντι 2,8%), βήχας (7,9% vs 0,9%), πνιγμό (6,9% έναντι 1,8%) και φτάρνισμα (5% έναντι 0). Αυτή η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από τη λιγότερο συχνή χρήση καταστολής στις ομάδες LISA έναντι της καθιερωμένης μεθόδου χορήγησης. Η πλειοψηφία αυτών των συμβάντων αντιμετωπίστηκε με ευκολία.

Κατά τη διάρκεια μιας συγκριτικής κλινικής μελέτης (NINSAPP) αναφέρθηκαν ορισμένες περιπτώσεις νεκρωτικής εντεροκολίτιδας που απαιτούσαν χειρουργική επέμβαση (8,4% στην ομάδα LISA και 3,8% στην ομάδα με το καθιερωμένο τρόπο χορήγησης, διασωλήνωση /MV) και περιπτώσεις εστιακής εντερικής διάτρησης που απαιτούσαν χειρουργική επέμβαση (11,2% στην ομάδα LISA και 10,6% στην

ομάδα καθιερωμένου τρόπου), χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Αυτά τα συμβάντα θα μπορούσαν να είναι είτε επιπλοκές της προωρότητας είτε επιπτώσεις των άλλων θεραπειών που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτά τα πρόωρα νεογνά.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: 213 2040380/337
Φαξ: 210 6549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν στοιχεία αναφερόμενα σε υπερδοσολογία μετά τη χορήγηση του CUROSURF**.** Ωστόσο, στην απίθανη περίπτωση που κατά λάθος χορηγηθεί υπερβολική δόση και μόνον αν υπάρχουν σαφείς κλινικές επιπτώσεις πάνω στην αναπνοή του βρέφους, τον εξαερισμό ή την οξυγόνωση, πρέπει να αναρροφηθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ποσότητα εναιωρήματος και να υποβληθεί το νεογνό σε υποστηρικτική θεραπεία ενώ πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Επιφανειοδραστικά, Κωδικός ATC: R07AA02

Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας των πνευμόνων είναι ένα μίγμα ουσιών, κυρίως φωσφολιπιδίων και ειδικών πρωτεϊνών, που επικαλύπτουν την εσωτερική επιφάνεια των κυψελίδων και είναι σε θέση να μειώσουν την επιφανειακή τάση των πνευμόνων.

Αυτή η ικανότητα μείωσης της επιφανειακής τάσης είναι απαραίτητη για τη σταθεροποίηση των κυψελίδων και για την αποτροπή της σύμπτυξης τους κατά τη φάση της τελικής εκπνοής, έτσι ώστε να διατηρείται η επαρκής ανταλλαγή αερίων σ’ ολόκληρο τον αναπνευστικό κύκλο.

Η έλλειψη αυτής της ουσίας από τους πνεύμονες, ανεξάρτητα από την αιτία οδηγεί σε σοβαρό αναπνευστικό πρόβλημα το οποίο στα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα είναι γνωστό ως σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS) ή ασθένεια της υαλίνης μεμβράνης (HMD). Το σύνδρομο αυτό είναι μία βασική αιτία θανάτου και οξείας νοσηρότητας στα πρόωρα νεογνά και ενδεχομένως να ευθύνεται και για μακροχρόνια αναπνευστικά και νευρολογικά προβλήματα.

Το CUROSURF παρασκευάσθηκε για να καλύψει τα κενά που αφήνει η απουσία του φυσικού επιφανειοδραστικού παράγοντα από τους πνεύμονες, με την ενδοτραχειακή χορήγηση εξωγενούς επιφανειοδραστικού παράγοντα. Οι επιφανειοδραστικές ιδιότητες του CUROSURF βοηθούν την ομοιόμορφη διασπορά του στους πνεύμονες και την εξάπλωση του στην επιφάνεια μεταξύ υγρού-

αερίου των κυψελίδων. Οι φυσιολογικές και θεραπευτικές επιπτώσεις του CUROSURF σε περίπτωση έλλειψης του επιφανειοδραστικού παράγοντα έχουν επιβεβαιωθεί σε πολλές περιπτώσεις χορήγησης σε πειραματόζωα. Σε πρόωρα έμβρυα κουνελιών, που λαμβάνονται με υστερεκτομή και θανατώθηκαν αμέσως, η χορήγηση του CUROSURF προκάλεσε μία σημαντική βελτίωση στην επέκταση των πνευμόνων. Σε πρόωρα γεννημένα κουνέλια στα οποία χορηγείται 100% οξυγόνου (O_2) παρατηρήθηκε μία πολύ σημαντική βελτίωση του αναπνεόμενου όγκου καθώς και της πνευμονοθωρακικής ενδοτικότητας σε σύγκριση με τα πειραματόζωα μάρτυρες μετά τη χορήγηση του CUROSURF μέσω ενός τραχειακού σωληνίσκου. Επίσης, σε πρόωρα γεννημένα κουνέλια, η χορήγηση CUROSURF διατηρώντας ένα σταθερό αναπνεόμενο όγκο 10 ml/kg περίπου αύξησε τη πνευμονοθωρακική ενδοτικότητα, σε ένα επίπεδο όμοιο με εκείνο των νεογέννητων πειραματόζωων πλήρους κύησης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μεγάλες διεθνείς ελεγχόμενες και ανοιχτές κλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τις θεραπευτικές ιδιότητες του CUROSURF σε νεογνά με ΣΑΔ (RDS) και σε πρόωρα νεογνά με κίνδυνο ανάπτυξης RDS.

Τα πρόωρα νεογνά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μία δόση CUROSURF (1,25-2,5 ml / kg ισοδύναμη με 100-200 mg / kg φωσφολιπιδίων) έδειξαν μια ταχεία και σημαντική βελτίωση στην οξυγόνωση με μείωση της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO_2) και αύξηση της PaO_2 και PaO_2 / FiO_2 και a / APO_2. Ο ρυθμός θνησιμότητας και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών πνευμονικών επιπλοκών μειώθηκαν.

Η χορήγηση δεύτερης ή τρίτης δόσης των 100 mg / kg φαίνεται να μειώνει περαιτέρω τη συχνότητα εμφάνισης πνευμοθώρακα και τη θνησιμότητα.

Μία κλινική μελέτη (NINSAPP) συνέκρινε τη χορήγηση Curosurf με την τεχνική LISA και με αυτή της καθιερωμένης μεθόδου (διασωλήνωση, χορήγηση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής) σε δύο ομάδες πρόωρων νεογέννητων βρεφών με ΣΑΔ ηλικίας κύησης μεταξύ 23 και 27 εβδομάδων (ομάδα LISA: N 108, ομάδα ελέγχου: N 105). Η τεχνική LISA δεν ήταν κατώτερη από τη καθιερωμένη μέθοδο στο πρωτεύον τελικό σημείο (επιβίωση χωρίς βρογχοπνευμονική δυσπλασία στις 36 εβδομάδες διορθωμένης ηλικίας κύησης). Στα δευτερεύοντα τελικά σημεία η μέθοδος LISA ήταν ανώτερη στην αύξηση της επιβίωσης χωρίς σημαντικές επιπλοκές και στη μείωση της συχνότητας των άλλων νοσημάτων που σχετίζονται με τη προωρότητα. Η ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής μειώθηκε σημαντικά με τη LISA.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το CUROSURF παραμένει κυρίως μέσα στους πνεύμονες μετά την ενδοτραχειακή χορήγηση με ένα χρόνο ημισείας ζωής 67 ώρες της C-διπαλμιτιλφωσφατιδυλχολίνης στα νεογέννητα κουνέλια. Μόνο ίχνη λιπιδίων του επιφανειοδραστικού παράγοντα μπορούν να ανιχνευθούν στον ορρό και τα λοιπά όργανα 48 ώρες μετά τη χορήγηση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες οξείας τοξικότητας που διεξήχθησαν σε διάφορα είδη ζώων μέσω της ενδοπεριτοναϊκής και της ενδοτραχειακής οδού έδειξαν ότι δεν προκαλούν συστηματική τοξικότητα ή τοξικότητα στους πνεύμονες, ούτε αύξηση της θνησιμότητας.

Η μελέτη ενδοτραχειακής υποξείας τοξικότητας που έγινε σε σκύλο, κουνέλι και αρουραίο (14 ημέρες) δεν έδειξε καμία κλινική επίπτωση ή αιματολογικές μεταβολές, ούτε μακροσκοπικές αλλαγές.

Επίσης, το CUROSURF δεν έδειξε σημεία άμεσης τοξικότητας σε αρουραίους μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση (4 εβδομάδες).

Το CUROSURF σε παρεντερική χορήγηση σε ινδικά χοιρίδια δεν προκάλεσε ενεργό αναφυλακτική αντίδραση, ούτε την παραγωγή αντισωμάτων που ανιχνεύονται μέσω παθητικής δερματικής αναφυλακτικής αντίδρασης. Ομοίως, καμία αναφυλακτική αντίδραση δεν παρατηρήθηκε μέσω της ενδοτραχειακής οδού. Επίσης, δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν δυνατότητα ευαισθητοποίησης του δέρματος (test Magnusson και Kligman**)**.

Το CUROSURF δεν έδειξε στοιχεία μεταλλαξιογόνου ή κλαστογενετικής δραστικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο, ενέσιμο ύδωρ.

Όξινο ανθρακικό νάτριο (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν αναφερθεί.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες. Εννοείται ότι η χρονική αυτή περίοδος ισχύει όταν δεν έχει ανοιχτεί το φιαλίδιο και όταν η φύλαξή του γίνεται με το σωστό τρόπο.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C).

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την πρώτη χρήση, μην χρησιμοποιείτε την ποσότητα που έχει απομείνει μέσα στο φιαλίδιο.

Τα αχρησιμοποίητα και μη ανοιγμένα φιαλίδια CUROSURF που έχουν θερμανθεί σε θερμοκρασία δωματίου μπορούν να ξαναμπούν στο ψυγείο εντός 24 ωρών για μελλοντική χρήση.

Μην θερμαίνετε τα φιαλίδια σε θερμοκρασία δωματίου και τα ξαναβάζετε στο ψυγείο περισσότερες από μία φορές.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδια μιας δόσης από ουδέτερο κίτρινο γυαλί με εξωτερικό πώμα από πλαστικό και αλουμίνιο καθώς και εσωτερικό πώμα από χλωροβουτύλιο.

Ένα φιαλίδιο των 3 ml 80 mg/ml (240 mg/vial)

Ένα φιαλίδιο του 1, 5 ml 80 mg/ml (120 mg/vial)

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Πριν από τη χρήση το φιαλίδιο θα πρέπει να θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου, αναστρέφοντας απαλά χωρίς να ανακινείται, για να πάρει τη μορφή ομοιόμορφου εναιωρήματος.

Το εναιώρημα θα πρέπει να εξάγεται από το φιαλίδιο με τη χρήση αποστειρωμένης βελόνας και σύριγγας.

Για την προετοιμασία πριν από τη χρήση ακολουθείστε προσεκτικά τις παρακάτω οδηγίες:

1) Εντοπίστε την εγκοπή (FLIP UP) στο έγχρωμο πλαστικό πώμα
2) Σηκώστε το FLIP UP και τραβήξτε προς τα πάνω
3) Τραβήξτε προς τα κάτω το πλαστικό καπάκι με το κάλυμμα αλουμινίου
4) και 5) Αφαιρέστε ολόκληρο το αλουμινένιο δαχτυλίδι τραβώντας το κάλυμμα αλουμινίου

6) και 7) Αφαιρέστε το προσαρμοσμένο πώμα από καουτσούκ για να εξαγάγετε το περιεχόμενο

Μόνο για μονή δόση. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο. Μην κρατάτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα για εκ νέου χρήση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

CHIESI HELLAS A.E.B.E.

Πλ. Γερουλάνου & Ρένου Πόγγη 1,

17455 Άλιμος, Αττικής

Τηλ: 210.617.97.63

Fax: 210.617.97.86

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

120 mg/1,5 ml: 63129/24-07-2019

240 mg/3 ml: 63129/24-07-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:

120 mg/1,5 ml: 02-08-1994 / 21-07-2016

240 mg/3 ml: 02-08-1994 /21-07-2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 24 Ιουλίου 2019

11. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ: Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via San Leonardo 96 – Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italy