

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Curosurf 120 mg  
Curosurf 240 mg  
endotracheopulmonálna suspenzná instilácia

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Curosurf je prírodný surfaktant pripravený z prasacích pľúc obsahujúci prevažne polárne lipidy, zvlášť fosfatidylcholín (okolo 70 % z celkových fosfolipidov) a asi 1 % špecifických nízkomolekulárnych hydrofóbných proteínov SP-B a SP-C.

#### *Curosurf 120 mg*

Jedna injekčná liekovka s obsahom 1,5 ml obsahuje 120 mg fosfolipidovej frakcie z prasacích pľúc.

#### *Curosurf 240 mg*

Jedna injekčná liekovka s obsahom 3 ml obsahuje 240 mg fosfolipidovej frakcie z prasacích pľúc.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Endotracheopulmonálna suspenzná instilácia

Biela až žltá sterilná suspenzia v jednodávkových injekčných liekovkách na endotracheopulmonálne použitie.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba predčasne narodených detí so syndrómom respiračnej tiesne (RDS) alebo s rizikom vzniku RDS.

Liečba predčasne narodených detí s inými príznakmi nedostatku surfaktantu.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Záchranná liečba

Odporúčaná úvodná dávka je 100 – 200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg), ktorá sa podáva jednorazovo, čo najskôr po stanovení diagnózy RDS.

Ďalšie dávky 100 mg/kg (1,25 ml/kg) v 12 – hodinových časových intervaloch sa tiež môžu podávať, ak je RDS príčinou pretrvávajúcej alebo zhoršujúcej sa poruchy dýchania u detí (maximálna celková dávka 300 – 400 mg/kg).

##### Profylaxia

Jednorazová dávka 100 - 200 mg/kg sa má podať čo najskôr po pôrode (do 15 minút). Ďalšie dávky

100 mg/kg sa môžu podať po 6-12 hodinách po prvej dávke, a potom v prípade, že dôjde k RDS vyžadujúcemu mechanickú ventiláciu, s 12-hodinovým časovým odstupom (maximálna celková dávka: 300 - 400 mg/kg).

### **Spôsob podávania**

Curosurf môže byť podávaný iba pracovníkmi vyškolenými v starostlivosti, resuscitácii a stabilizácii u predčasne narodených detí.

Curosurf sa podáva endotracheopulmonálnou cestou u detí, u ktorých je srdcová frekvencia a arteriálna kyslíková koncentrácia alebo saturácia kyslíka kontinuálne monitorovaná, ako je to bežné na jednotkách intenzívnej starostlivosti o deti.

Curosurf je dostupný v liekovkách k priamemu použitiu, ktoré sa majú uchovávať v chladničke pri teplote 2 až 8 °C. Pred použitím sa má liekovka zahriať na teplotu miestnosti, napríklad podržaním v dlani po dobu niekoľkých minút, a jemne niekoľkokrát prevrátiť hore dnom, bez pretrepania, aby sa získala homogénna suspenzia.

Suspenzia sa má z liekovky vytiahnuť pomocou sterilnej ihly a striekačky, ako je uvedené v pokynoch na použitie, časť 6.6.

#### a) Odpojenie dieťaťa od ventilátora

Na okamih odpojte dieťa od ventilátora a podajte dávku 1,25 – 2,5 ml/kg (100 - 200 mg/kg) ako jednorazovú bolusovú dávku priamo do dolnej trachey cez endotracheálnu kanylu.

Vykonajte približne 1- minútové ručné predýchavanie vakom s rovnakým percentom kyslíka ako pred podaním, aby sa zabezpečila rovnomerná distribúcia.

Pokiaľ sú potrebné ďalšie dávky (1,25 ml/kg), podávajú sa rovnakým spôsobom.

alebo

#### b) bez odpojenia dieťaťa od ventilácie

Podajte dávku 1,25 – 2,5 ml/kg (100 - 200 mg/kg) ako jednorazovú bolusovú dávku, priamo do dolnej trachey zavedením katétra cez odsávací otvor do endotracheálnej kanyly.

c) tretí spôsob je podanie cez endotracheálnu kanylu v pôrodnej sále pred začiatkom mechanickej ventilácie. V tomto prípade sa použije ručné predýchavanie vakom a pripojenie na CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) je možné či už v pôrodnej sále alebo neskôr po preložení na novorodeneckú jednotku.

#### d) menej invazívne podávanie surfaktantu tenkým katétrom (LISA)

Alternatívne, u spontánne dýchajúcich predčasne narodených detí, Curosurf sa môže tiež podávať menej invazívnou technikou s použitím tenkého katétra LISA (Less Invasive Surfactant Administration). Dávky sú rovnaké ako sú uvedené pre spôsoby v bodoch a), b) a c). Katéter malého priemeru zavedený do priedušnice novorodencov pripojených na CPAP zabezpečuje nepretržité spontánne dýchanie, s priamou vizualizáciou hlasiviek počas laryngoskopie. Curosurf sa instiluje ako jednorazová bolusová dávka počas 0,5-3 minút. Po podaní Curosurfu sa hadička okamžite vyberie. Liečba prostredníctvom CPAP má pokračovať v priebehu celého procesu.

Pre podávanie surfaktantu sa majú používať tenké katétre špecificky označené CE značkou pre toto použitie.

### Osobitná populácia

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene*

Bezpečnosť a účinnosť Curosurfu u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nebola hodnotená.

#### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Nie sú známe žiadne špecifické kontraindikácie.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pred začiatkom liečby Curosurfom, dieťa musí byť v stabilizovanom stave. Odporúča sa tiež korekcia acidózy, hypotenzie, anémie, hypoglykémie a hypotermie.

V prípade refluxu sa má podávanie Curosurfu prerušiť, a ak je to potrebné, má sa zvýšiť maximálny inšpiračný tlak na ventilátore, pokiaľ nedôjde k prečisteniu endotracheálnej kanyly.

U detí, ktorých dýchanie sa zreteľne zhorší počas alebo krátko po podaní lieku, môže nastať upchatie endotracheálnej kanyly hlienom, zvlášť, ak bola zvýšená pľúcna sekrécia pred podaním lieku. Odsávanie detí pred podaním lieku môže zmierniť pravdepodobnosť upchatia endotracheálnej kanyly hlienom. Ak je podozrenie na zablokovanie endotracheálnej kanyly a uvoľnenie odsávaním je neúspešné, má sa okamžite vymeniť endotracheálna kanyla.

Aspirácia tracheálnych sekrétii sa však neodporúča najmenej 6 hodín po podaní Curosurfu, s výnimkou život ohrozujúcich prípadov.

V prípade výskytu epizód bradykardie, hypotenzie a zníženej saturácie kyslíkom (pozri časť 4.8), sa má podávanie Curosurfu prerušiť a realizovať vhodné opatrenia na normalizáciu srdcovej frekvencie. Po stabilizácii sa môže pokračovať v liečbe pri primeranom monitorovaní životných funkcií dieťaťa.

Po podaní Curosurfu sa môže prudko zlepšiť pľúcna rozťažnosť (rozpínanie hrudníka) a oxygénácia, čo môže vyžadovať promptnú úpravu nastavenia ventilátora.

Zlepšenie výmeny alveolárneho plynu môže viesť k rýchlemu zvýšeniu koncentrácie arteriálneho kyslíka. Preto sa má uskutočniť rýchla úprava koncentrácie inšpirovaného kyslíka, aby sa tak zabránilo hyperoxii. Za účelom udržania primeraných hodnôt oxygénácie, sa okrem pravidelnej analýzy plynu v krvi odporúča kontinuálny monitoring transkutánneho PaO<sub>2</sub> alebo saturácie kyslíkom.

Kontinuálny nosový pretlakový ventilátor (nCPAP) sa môže použiť na pokračovanie v liečbe, ale iba na jednotkách na to vybavených.

Deti liečené surfaktantom majú byť starostlivo monitorované so zreteľom zamerať sa na príznaky infekcie. Pri akýchkoľvek prvých príznakoch infekcie u detí, sa má okamžite začať liečba antibiotikami.

V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu Curosurfom alebo rýchleho relapsu, sa odporúča pred podaním ďalšej dávky vziať do úvahy možnosť iných komplikácií nezrelosti ako je otvorený ductus arteriosus alebo iné pľúcne ochorenie ako je pneumónia.

Novorodenci narodení po prolongovanej ruptúre blán (dlhšie ako 3 týždne), môžu mať niektorý stupeň pľúcnej hypoplázie a nemusia vykazovať optimálnu odpoveď na exogénny surfaktant.

Podaním surfaktantu sa môže očakávať redukcia závažnosti RDS, ale nemôže sa očakávať úplná eliminácia mortality alebo morbidoty spojenej s predčasným narodením, keďže predčasne narodené deti môžu mať prítomné iné komplikácie spojené s ich nezrelosťou. Po podaní Curosurfu, bola zaznamenaná prechodná depresia cerebro-elektrickej aktivity od 2 do 10 min. Pozorovalo sa to len v jednej štúdii, ale následky nie sú zrejmé.

Počas podania Curosurfu technikou LISA bol hlásený zvýšený výskyt bradykardie, apnoe a zníženie saturácie kyslíkom. Tieto udalosti všeobecne trvali krátko, bez následkov počas podania a boli ľahko zvládnuteľné. Ak by sa stali závažné, podávanie surfaktantu sa má ukončiť a je potrebné liečiť tieto komplikácie.

Profylaxia so surfaktantom sa má vykonať len v prostredí, v ktorom je k dispozícii adekvátne vybavenie na intenzívnu starostlivosť o novorodencov a v súlade s nasledujúcimi odporúčaniami:

- profylaxia (do 15 min po narodení) sa odporúča takmer pre všetkých novorodencov mladších ako 27 týždňov gestačného veku;
- profylaxia sa má zväziť pre novorodencov starších ako 26 týždňov, ale mladších ako 30 týždňov, ak po pôrode je potrebná intubácia, alebo matka neužívala prenatálne kortikosteroidy.

Profylaxia u predčasne narodených detí sa tiež môže odporučiť pri výskyte jedného z nasledujúcich rizikových faktorov: perinatálna asfyxia, cukrovka u matky, mnohopočetná gravidita; mužské pohlavie, rodinná predispozícia RDS, cisársky rez.

U všetkých ostatných predčasne narodených detí sa odporúča podanie surfaktantu na začiatku resuscitácie alebo podľa potreby.

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinkoch iných úvodných dávok ako 100 alebo 200 ml/kg, častejšieho dávkovania ako sú 12 hodinové intervaly, alebo o podaní Curosurfu začínajúcom viac ako 15 hodín po stanovení diagnózy RDS.

Podanie Curosurfu u predčasne narodených detí so závažnou hypotenziou sa neskúmalo.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Neznáme.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Neaplikovateľné.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neaplikovateľné.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky pozorované počas liečby v klinických štúdiách a integrované s tými, ktoré boli zozbierané z postmarketingových skúseností sú uvedené v tabuľke nižšie podľa MedDRA terminológie a podľa nasledovných frekvencií: (veľmi časté  $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nemôžu byť odhadnuté z dostupných údajov).

| <i>Orgánový systém</i>                          | <i>Nežiaduci účinok</i>     | <i>Frekvencia</i> |
|---|-----------------------------|-------------------|
| Infekcie a nákazy                               | Sepsa                       | Menej časté       |
| Poruchy nervového systému                       | Intrakraniálne krvácanie    | Menej časté       |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti               | Bradykardia                 | Zriedkavé         |
| Poruchy ciev                                    | Hypotenzia                  | Zriedkavé         |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Bronchopulmonálna dysplázia | Zriedkavé         |
|   | Pneumotorax                 | Menej časté       |
|   | Krvácanie do pľúc           | Zriedkavé         |

|  |                                       |           |
|--|---------------------------------------|-----------|
|  | Hyperoxia                             | Neznáme   |
|  | Novorodenecká cyanóza                 | Neznáme   |
|  | Apnoe                                 | Neznáme   |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia               | Znížená kyslíková saturácia           | Zriedkavé |
|  | Abnormálny elektroencefalogram        | Neznáme   |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Komplikácia endotracheálnej intubácie | Neznáme   |

Apnoe a sepsa sa môžu vyskytnúť ako následok nezrelosti detí.

Intrakariálne krvácanie po podaní Curosurfu sa spájalo so znížením stredného arteriálneho krvného tlaku a s rýchlym dosiahnutím vysokej arteriálnej oxygenácie (PaO<sub>2</sub>). Odporúča sa preto ihneď po instilácii okamžité vhodné nastavenie ventilácie tak, aby sa zabránilo nadmerne vysokému PaO<sub>2</sub>.

V doteraz realizovaných klinických štúdiách bola zaznamenaná mierna tendencia k zvýšenému výskytu pretrvávajúceho ductus arteriosus u detí liečených Curosurfom (takisto aj inými surfaktantami).

Bola zaznamenaná tvorba protilátok proti zložkám Curosurfu, ale bez klinickej významnosti.

Predčasne narodené deti majú relatívne vysokú incidenciu cerebrálnych hemorágií a cerebrálnych ischémií, zaznamenaných ako periventrikulárne leukomalácie a hemodynamické anomálie ako pretrvávajúci ductus arteriosus a pretrvávajúce fetálnej cirkulácie napriek všetkým opatreniam intenzívnej starostlivosti. U týchto detí je takisto vysoké riziko rozvoja infekcií ako pneumónia a bakteriémia, alebo septikémia. V perinatálnom období sa tiež môžu vyskytnúť záchvaty.

U predčasne narodených detí sa často vyskytujú hematologické a elektrolytické poruchy, ktoré sa môžu zhoršovať závažným ochorením a mechanickou ventiláciou. Do kompletného obrazu komplikácií v súvislosti s predčasným narodením patria ešte nasledujúce ochorenia priamo súvisiace so závažnosťou stavu a mechanickou ventiláciou nevyhnutnou pre reoxygenáciu: pneumotorax, intersticiálny pľúcny emfyzém a pľúcna hemorágia. Prolongované podávanie vysokých koncentrácií kyslíka a mechanická ventilácia sú spojené s rozvojom bronchopulmonálnej dysplázie a retinopatie predčasne narodených detí.

#### LISA technika

V klinických skúšaní, niektoré prechodné a mierne nežiaduce udalosti, bez následkov počas podávania, boli častejšie v skupinách LISA než v kontrolných skupinách so štandardnou liečbou; najmä: kyslíková desaturácia (57,4 % v LISA skupine oproti 26,6 % v štandardnej skupine), apnoe (21,8 % oproti 12,8 %), bradykardia (11,9 % oproti 2,8 %), pena okolo úst (21,8 % oproti 2,8 %), kašeľ (7,9 % oproti 0,9 %), dusenie (6,9 % oproti 1,8 %), a kýchanie (5 % oproti 0 %). Tento rozdiel medzi oboma skupinami môže byť odôvodnený menej častým použitím sedácie v skupinách LISA oproti štandardnej starostlivosti.

Väčšina týchto udalostí bola ľahko zvládnuteľná.

Počas spontánneho porovnávacieho klinického skúšania (NINSAPP) boli zaznamenané prípady nekrotizujúcej enterokolitídy vyžadujúcej chirurgický zákrok (8,4 % v skupine s metódou LISA a 3,8 % v skupine so štandardným podávaním – intubáciou/MV) a fokálne perforácie čriev vyžadujúce chirurgický zákrok (11,2 % v LISA skupine a 10,6 % v štandardnej skupine), bez štatisticky významných rozdielov medzi skupinami. Tieto udalosti mohli byť buď komplikácie spojené s predčasným narodením alebo následky inej liečby použitej na týchto predčasne narodených novorodencoch.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Neboli publikované žiadne údaje o predávkovaní v súvislosti s podávaním Curosurfu.

V prípade predávkovania, čo je veľmi nepravdepodobné, a len ak sa vyskytnú zreteľné klinické následky na respiráciu, ventiláciu alebo oxygenáciu dieťaťa, musí sa odsasť toľko suspenzie, koľko je len možné a dieťa sa musí ošetriť podpornou liečbou s osobitným dôrazom na tekutinovú a elektrolytickú rovnováhu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá respiračného systému, pľúcne surfaktanty (povrchovo aktívne látky)

ATC kód: R07AA02

Pľúcny surfaktant je zmesou látok, zvlášť fosfolipidov a špecifických proteínov, ktoré pokrývajú vnútorný povrch pľúcnych alveol a znižujú povrchové napätie pľúc.

Tento účinok je základom pre stabilizáciu alveol a zabraňuje kolabovaniu alveol na konci exspirácie, čím sa dosiahne adekvátna výmena plynov v priebehu ventilačného cyklu.

Deficit pľúcneho surfaktantu z akejkoľvek príčiny vedie k závažnému ventilačnému zlyhaniu, ktoré je u nezrelých detí známe ako syndróm respiračnej tiesne (RDS, Respiratory Distress Syndrom)) alebo choroba hyalinných membrán (HMD, Hyaline Membrane Disease). RDS je hlavnou príčinou akútnej mortality a akútnej morbidity u predčasne narodených detí a môže byť príčinou dlhodobých respiračných a neurologických následkov.

Curosurf bol vyvinutý za účelom nahradiť tento nedostatok endogénneho pľúcneho surfaktantu intratracheálnym podaním exogénneho surfaktantu.

Povrchovo aktívne vlastnosti Curosurfu umožňujú jeho rovnomernú distribúciu v pľúcach a rozšírenie na kontaktných plochách vzduch-tekutina v alveolách. Fyziologické a terapeutické účinky Curosurfu pri deficite surfaktantu boli široko dokumentované na rôznych experimentálnych modeloch.

U nezrelých králičích plodov získaných hysterektómiou, ktorým bol okamžite aplikovaný Curosurf, bolo zaznamenané významné zlepšenie pľúcnej expanzie.

Štúdie na nezrelých novorodených králikoch ventilovaných 100 %-ným kyslíkom preukázali dramatické zlepšenie dychového objemu a pľúčno-thorakálnej compliance v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Tiež u nezrelých novorodených králikov udržiavajúcich štandardný dychový objem asi 10 ml/kg bola po liečbe liekom Curosurf zvýšená compliance pľúčno-thorakálneho systému na hladiny porovnateľné s hladinami fyziologickými u zrelých novorodených zvierat.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Spontánne klinické skúšanie (NINSAPP) porovnávalo podávanie Curosurfu prostredníctvom LISA techniky a štandardnej techniky (intubácia, podávanie a mechanická ventilácia) v dvoch skupinách predčasne narodených detí so syndrómom dychovej tiesne a gestačným vekom medzi 23. a 27. týždňom (LISA skupina: počet 108; kontrolná skupina: počet 105). Použitie LISA techniky nebolo horšie oproti štandardnej technike pri vyhodnocovaní primárneho cieľa (prežitie bez bronchopulmonárnej dysplázie v gestačnom veku 36 týždňov). Pri vyhodnocovaní druhotného cieľa malo použitie LISA lepšie výsledky v zvýšení prežitia bez vážnych komplikácií a v znížení frekvencie iných ochorení súvisiacich s predčasným narodením. Potreba mechanickej ventilácie bola pri LISA technike výrazne znížená.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Curosurf zostáva hlavne v pľúcach po intratracheálnom podaní s polčasom  $^{14}\text{C}$ -značeného dipalmitoyl-fosfatidylcholínu rovnajúcim sa 67 hodín u novonarodených králikov. Po 48 hodinách po podaní možno nájsť len stopy surfaktantov v sére a orgánoch iných ako pľúca.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Endogénny pľúcny surfaktant znižuje povrchové napätie na kontaktnej ploche vzduch – kvapalina na povrchu alveol počas ventilácie a stabilizuje alveoly proti kolapsu pri zníženom transpulmonálnom tlaku.

Nedostatok pľúcneho surfaktantu vedie u predčasne narodených detí k syndrómu respiračnej tiesne (RDS), ktorý je charakterizovaný slabou pľúcnou expanziou, nedostatočnou výmenou plynov a postupným kolapsom pľúc (atelaktáza).

Curosurf kompenzuje nedostatok surfaktantu a obnovuje povrchovú aktivitu pľúc u týchto detí.

In vitro Curosurf znižuje minimálne povrchové napätie na  $\leq 4\text{mN/m}$ , merané Wilhelmy Balance System.

In vivo, z niekoľkých farmakodynamických štúdií vyplýva, že Curosurf zvyšuje pľúcnu compliance, pľúcnu výmenu plynov, a prežitie predčasne narodených králikov.

### Farmakokinetika

Curosurf sa podáva priamo do cieľového orgánu, pľúc, kde sa jeho biofyzikálne vlastnosti prejavujú účinkom na povrchu alveol.

U dospelých aj čerstvo narodených mláďat králikov, približne 50 % rádioaktívne značeného komponentu sa rýchlo presunulo z alveol počas prvých troch hodín po podaní jednorazovej dávky  $^{14}\text{C}$ -DPPC (di-palmitoyl-phosphatidyl-choline - Curosurf).

Po 24 hodinách, sa približne 45 % značeného DPPC dostalo z pľúc u dospelých králikov v porovnaní s 20 % u čerstvo narodených mláďat. U čerstvo narodených mláďat králikov sa Curosurf  $^{14}\text{C}$ -DPPC dostane z alveolárneho priestoru do parenchýmu pľúc a potom sa znovu vylúči do alveol, kým u dospelých králikov, väčšina DPPC sa nerecykluje. Polčas v pľúcach u dospelých králikov je približne 25 hodín a 67 hodín u čerstvo narodených mláďat.

Koncentrácia  $^{14}\text{C}$ -DPPC v alveolárnych makrofágoch bola  $\leq 2\%$  z koncentrácie v pľúcach u čerstvo narodených mláďat a dospelých králikov. Množstvo zistené v sére, pečeni, a mozgu u čerstvo narodených mláďat po 48 hodinách sa pohybovalo v rozmedzí 0,33 % - 0,52 % z celkovej podanej dávky  $^{14}\text{C}$ -DPPC.

Nie sú dostupné žiadne informácie o metabolickom odbúravaní bielkovín surfaktantu v Curosurfe. Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické štúdie, ktoré by charakterizovali absorpciu, biotransformáciu alebo exkréciu Curosurfu. Žiadne klinické štúdie na zhodnotenie vlastností fosfolipidov prítomných v Curosurfe sa neuskutočnili.

U nevyvinutých plodov králikov, podanie Curosurfu vyvolalo zreteľné zlepšenie vo vývine pľúc. U predčasne narodených králikov, ventilovaných so 100 % kyslíkom, sa po podaní Curosurfu cez tracheálnu kanylu pozorovalo značné zlepšenie dychového objemu a pľúcnej compliance, v porovnaní s kontrolnými zvieratami.

Liečba Curosurfom u predčasne narodených králikov pri udržiavaní štandardizovaného respiračného objemu okolo 10 ml/kg telesnej hmotnosti zlepšuje pľúcnu compliance na hodnoty podobné tým, ktoré sú u donosených zvierat pri narodení.

### Akútna toxicita

Endotracheálne podanie Curosurfu (200 mg/kg) zdravým zvieratám, napr. potkanom bez nedostatku surfaktantu, prasatám, psom a králikom, vyvolalo ojedinelé respiračné symptómy prisudzované nadmernému naplneniu respiračného traktu tekutinou.

Intraperitoneálne podanie až do 2000 mg/kg Curosurfu spôsobilo piloerekciiu a hypoaktivitu u myši a potkanov.

### **Toxicita pri opakovanom podávaní**

Štúdia subakútnej intratracheálnej toxicity na psoch, králikoch a potkanoch (14 dní) nepreukázala žiadne klinické účinky alebo hematologické zmeny, ani makroskopické zmeny, ktoré by súviseli s podávaním Curosurfu. Pozorovali sa iba respiračné nálezy, ktoré sa pripisovali nadmernému objemu tekutiny v pľúcach.

V pečeni potkanov sa po intraperitoneálnom podaní Curosurfu pri dávke 600 mg/kg/deň počas 4 týždňoch vyskytla slabá až mierna reverzibilná centrilobulárna vakuolizácia hepatocytov a vakuolárna degenerácia.

Je to stav, ktorý sa očakáva po intraperitoneálnom podaní vysokých dávok lipidov. Akútny zápal a fibróza sa vyskytli pri dávke 600 mg/kg. Žiadne lokálne ani systémové s liečbou spojené účinky neboli pozorované pri dávke až do 350 mg/kg.

### **Imunogenicita**

Štúdie antigenicity na zvieratách dokázali, že Curosurf nespôsobuje akútne anafylaktické reakcie po opakovaných senzibilizáciách parenterálnym a endotracheálnym podaním a nestimuluje tvorbu špecifických protilátok po senzibilizácii podkožným spôsobom podania.

Výsledky štúdií na zvieratách sú v zhode so zisteniami z klinických štúdií, v ktorých Curosurf nevyvoláva protilátkovú odpoveď a ani nestimuluje tvorbu imúnnych komplexov, keď sa porovnáva s konvenčnou liečbou u kontrolnej skupiny detí (Sham - liečba, napr. odpojenie od ventilátora a manuálna ventilácia pod dobu 2 minút).

### **Karcinogenicita**

Štúdie na posúdenie karcinogénneho potenciálu Curosurfu alebo iných surfaktantov sa nevykonali.

### **Mutagenicita**

Štúdie mutagenicity s Curosurfom, ktoré zahŕňali Amesov test, prítomnosť mutácie génov vo V79 bunkách čínskych škrečkov, prítomnosť chromozomálnej odchýlky vo vaječkových bunkách čínskych škrečkov, neplánovanú DNA syntézu v HELA S3 bunkách, a in vivo mikronukleosový test na myšiach, boli negatívne.

### **Porucha fertility**

Skúmanie reprodukčnej toxicity Curosurfu nebolo uskutočnené.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

chlorid sodný  
voda na injekcie  
hydrogénuhličitan sodný (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Nie sú známe.



### 6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Čas použiteľnosti sa vzťahuje na neotvorené injekčné liekovky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neotvorené injekčné liekovky, ktoré sa ohrejú na teplotu miestnosti, sa môžu vrátiť do chladničky do 24 hodín na ďalšie použitie.

Injekčné liekovky neohrievajte a nevracajte ich späť do chladničky viac ako jedenkrát.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednorazové injekčné liekovky z číreho bezfarebného skla, dodávané s plastovým a hliníkovým uzáverom a chlorbutylovým gumeným krytom, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

|                         |                             |
|-------------------------|-----------------------------|
| <u>Veľkosť balenia:</u> | Curosurf 120 mg: 1 x 1,5 ml |
|                         | Curosurf 120 mg: 2 x 1,5 ml |
|                         | Curosurf 240 mg: 1 x 3,0 ml |

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

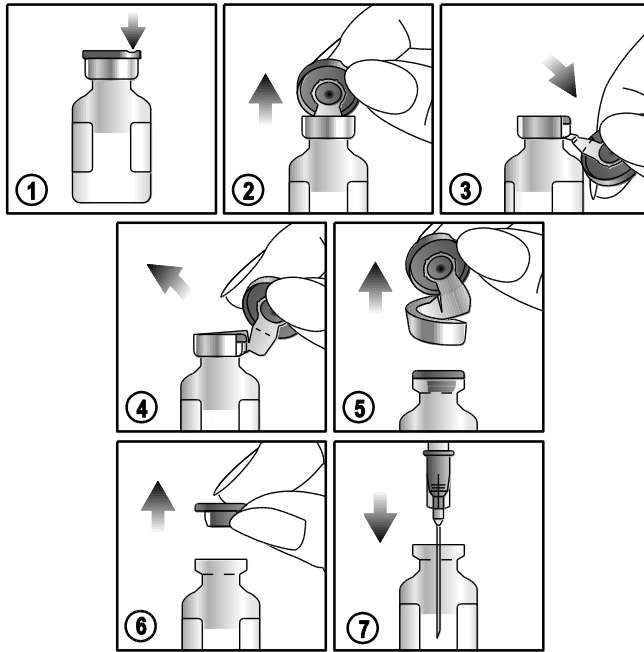
### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčné liekovky sa majú ohriať na teplotu miestnosti, jemne prevrátiť smerom dolu, bez pretrepania, za účelom získania homogénnej suspenzie.

Suspenzia sa má vytiahnuť z injekčnej liekovky použitím sterilnej ihly a striekačky.

Starostlivo nasledujte pokyny uvedené nižšie:

1. Nájdite zárez (FLIP UP) na farebnom plastovom uzávere.
2. Zodvihnite zárez a potiahnite smerom hore.
3. Potiahnite plastový uzáver s hliníkovou časťou smerom dole.
- 4) a 5) Odstráňte celý prstenec potiahnutím hliníkového obalu.
- 6) a 7) Odstráňte gumený kryt na odobratie lieku.



Všetok nepoužitý liek alebo odpad z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Chiesi Farmaceutici S.p.A, Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Taliansko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Curosurf 120 mg: 87/0209/99-S

Curosurf 240 mg: 87/0210/99-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 5. novembra 1999

Dátum posledného predĺženia: 23. júna 2005

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2024