

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELST NAMN

Curosurf 80 mg/ml instillationsvätska för luftvägarna, suspension

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Curosurf innehåller: Porcina lunglipider och protein 80 mg.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Instillationsvätska för luftvägarna, suspension.
Vit till gul suspension

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av nyfödda barn som har eller löper risk att drabbas av RDS (respiratory distress syndrom).

4.2 Dosering och administreringssätt

Profylaktisk användning: En dos om 1,25-2,50 ml/kg (100-200 mg/kg) kroppsvikt administreras så fort som möjligt efter födseln (helst inom 15 minuter). Ytterligare doser 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 (300-400 mg/kg).

Behandling av RDS: Den rekommenderade startdosen är 1,25-2,5 ml/kg (100-200 mg/kg), administrerad som en singeldos så snart som möjligt efter diagnos av RDS. Ytterligare doser om 1,25 ml/kg (100 mg/kg), med 12 timmars intervall, kan ges om RDS bedöms vara orsaken till bestående nedsatt eller försämring av respiratorisk status hos barnet. Maximal dos totalt: 3,75-5,0 ml/kg (300-400 mg/kg).

Administrering: Curosurf bör endast ges av personal utbildad för och med erfarenhet av vård, återupplivning och stabilisering av för tidigt födda barn.

Curosurf ges via endotrakealtub till barn vars hjärtfrekvens och arteriella syrgaskoncentration eller syrgasmättnad kontinuerligt monitoreras.

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

Curosurf kan administreras antingen genom att:

a) Koppla bort barnet från respiratorn

Barnets luftvägar sugas rena före administrering. Barnet placeras i ryggläge. Curosurf ges via en kateter vars längd avpassas individuellt, så att spetsen sticker fram precis ovanför barnets carina. Under en hastig bortkoppling från respiratorn ges Curosurf under 2-3 sekunder. Efter administrering återanslutes barnet till respiratorn med samma FiO_2 som före administreringen. Respiratorn måste därefter omedelbart justeras med hänsyn till det kliniska svaret. Effekt kan väntas inom 5 minuter. Efter administrering bör inte luftvägarna sugas på flera timmar. Erfarenhet av långtidsuppföljning är begränsad.

eller

b) Utan att koppla ifrån respiratorn

Barnets luftvägar sugas rena före administrering. Barnet placeras i ryggläge. Curosurf ges via en kateter vars längd avpassas individuellt, så att spetsen sticker fram precis ovanför barnets carina. Administrera 1,25-2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) av suspensionen som en bolusinjektion, direkt i nedre delen av trachea genom att leda en kateter in i endotrakealtuben genom sugporten. Ytterligare doser 1,25 ml/kg (100 mg/kg) kan administreras på samma sätt om nödvändigt. Efter administrering bör inte luftvägarna sugas på flera timmar.

eller

c) Administrering via endotrakealtub

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

eller

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 alternativt administreras med hjälp av LISA-teknik genom en tunn kateter. Doserna är de samma som de i 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 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 populationer:

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan start av behandling med Curosurf bör barnets generella tillstånd stabiliseras.

Korrektion av acidosis, hypotension, anemi, hypoglykemi och hypotermi är nödvändig för att Curosurf skall fungera optimalt.

Vid reflux bör administrering av Curosurf avbrytas.

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 läkemedel. Om barnets luftvägar sugas rena innan dosering minskar risken för att slem blockerar endotrakealtuben. Om blockering av endotrakealtuben misstänks, och rengöring för att ta bort blockaden misslyckas, bör 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), bör administrering av Curosurf avbrytas och åtgärder för att normalisera hjärtfrekvensen övervägas. Efter stabilisering kan det nyfödda barnet fortsätta behandlas under lämplig monitorering.

Hos barn med RDS ses efter administrering av Curosurf i regel snabbt förbättrad lungfunktion med förbättrat gasutbyte i alveolerna. Detta kräver motsvarande snabb reduktion av framförallt respiratorns inblåsningstryck och minskning av den inspirerade syrgaskoncentrationen för att förhindra överdistension och hyperoxi. För att bibehålla rätt värden för syresättning av blodet, utöver fortlöpande analyser av blodgaser, rekommenderas kontinuerlig monitorering av transkutan PaO_2 . Assisterad ventilation bör inte avbrytas tvärt för att inte öka risken för apné.

För patienter som inte är i behov av invasiv respiratorbehandling men som kräver respiratoriskt understöd, kan nasal continuous positive airways pressure (nCPAP) användas för fortsatt behandling. Denna behandling ska endast ges i faciliteter som är utrustade för detta.

Nyfödda som behandlas med surfaktant bör uppmärksammas noggrant på tecken på infektioner.

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

Administrering av surfaktant förväntas lindra RDS, men kan inte förväntas eliminera mortalitet eller morbiditet helt eftersom andra komplikationer kan uppstå hos för tidigt födda barn. 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 allvarliga ska

surfaktantbehandlingen utsätts och komplikationerna behandlas.

Vid behandling av RDS skall gällande kliniska behandlingsriktlinjer följas.

Det finns ingen information om effekter av andra initiala doser än 100 och 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända.

4.6 Fertilitet, 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 ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Sepsis	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Intrakraniell blödning	Mindre vanliga
Hjärtat	Bradykardi	Sällsynta
Blodkärlet	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
	Abnormalt 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 nyfödda barnets omognad.

Förekomst av intrakraniella blödningar efter installation med Curosurf har relaterats till sänkt

medelvärde för arteriellt blodtryck och tidiga toppar av arteriell syresättning (PaO₂). Höga toppar av PaO₂ 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).

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

För tidigt födda har relativt högre incidenser av cerebrala blödningar och ischemisk stroke, 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 bakteriemi (septikemi). Slaganfall 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 nyfödda.

LISA-teknik

I kliniska provningar 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 provning (NINSAPP) rapporterades några fall av nekrotiserande enterokolit som krävde operation (8,4 % i LISA-gruppen och 3,8 % i gruppen med standardadministrering-intubering/mechanisk 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 via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, webbplats: www.lakemedelsverket.se.

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, bör så mycket som möjligt av suspensionen sugas upp och barnet bör behandlas med speciellt fokus på vätske- och elektrolytbalans.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Curosurf innehåller som aktiva beståndsdelar fosfolipider, lipider och två hydrofoba lågmolekylära proteiner (SP-B och SP-C) utvunna ur grislungor. Den huvudsakliga beståndsdelarna är kolfoskerilpalmitat (dipalmitoylfosfatidylkolin). Proteinfraktionen utgör ca 1% och är viktig för preparatets spridning över alveolerna. Surfactanten sänker patologiskt förhöjd ytspänning i lungalveolen.

Detta är nödvändigt för att stabilisera alveolerna och möjliggöra effektivt gasutbyte under hela ventilationscykeln. De aktiva beståndsdelarna i Curosurf bildas normalt i lungorna.

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 primär ändpunkt (överlevnad utan bronkopulmonell dysplasi vid 36 veckors gestationsålder). Avseende sekundära ändpunkter 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

Konventionella farmakokinetiska studier har av etiska och tekniska skäl ej kunnat genomföras med Curosurf.

Efter intratrakeal administration hos nyfödda kaniner, stannade Curosurf huvudsakligen i lungorna. Halveringstiden med C¹⁴-märkt dipalmitoylfosfatidylkolin var 67 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Natriumvätekarbonat (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Injektionsflaskor med Curosurf som värmts upp till rumstemperatur kan återföras till kylskåp inom 24 timmar för framtida bruk. Värm ej upp till rumstemperatur och återför till kylskåp mer än en gång. Gör en lämplig markering på injektionsflaskor som tillfälligt värmts upp innan de återförs till kylskåp för att försäkra att dessa inte värms upp och återförs ytterligare en gång vid ett senare tillfälle.

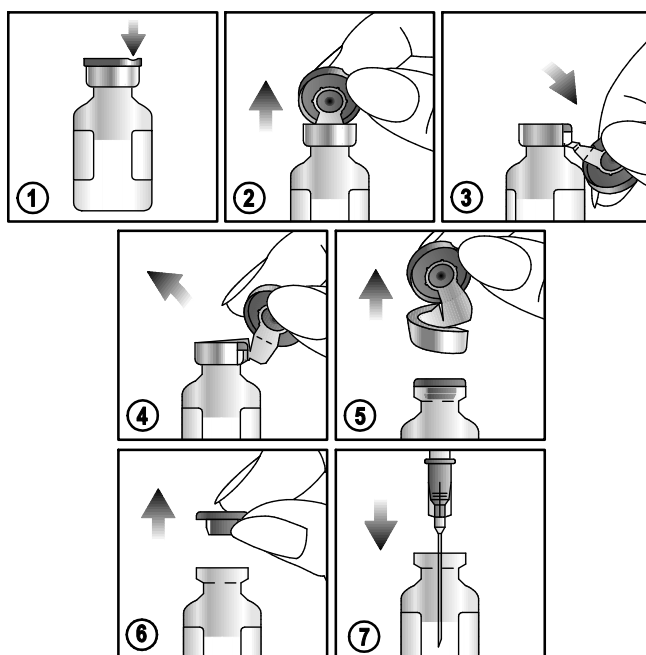
6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor (1,5 ml och 3 ml) av färglöst glas med lock i plast och aluminiumhätta och propp i klorbutylgummi för engångsbruk

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaskan ska värmas till rumstemperatur innan användning och försiktigt vändas upp och ner, utan att skaka, för att erhålla en jämn suspension. Suspensionen ska sugas upp ur injektionsflaskan med en steril nål och spruta. För att suga upp suspensionen, följ instruktionerna nedan:

1. Leta rätt på fliken på det färgade plastlocket.
2. Lyft fliken/locket.
3. Dra plastlocket med aluminiumfliken nedåt.
4. och 5) Dra bort hela aluminiumöverdraget.
6. och 7) Ta av gummiproppen för att extrahera innehållet.



Kasta det som eventuellt finns kvar i injektionsflaskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11932

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1993-10-22 / 2008-10-22

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2016-12-06