

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

CUROSURF

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CUROSURF 120 mg suspension pour instillation endotrachéopulmonaire.

CUROSURF 240 mg suspension pour instillation endotrachéopulmonaire.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

CUROSURF est un surfactant naturel préparé à base de poumons de porc et composé presque exclusivement de lipides polaires, en particulier de phosphatidylcholine (environ 70% de la teneur phospholipidique totale) et d'environ 1% de protéines spécifiques hydrophobiques de bas poids moléculaire: SP-B et SP-C.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Contenu d'un flacon de 1,5 ml : fraction phospholipidique de poumon de porc 120 mg.

Contenu d'un flacon de 3 ml : fraction phospholipidique de poumon de porc 240 mg.

Composition par ml de suspension: fraction phospholipidique de poumon de porc 80 mg/ml, équivalente à environ 74 mg/ml de phospholipides et 0,9 mg/ml de protéines hydrophobiques de bas poids moléculaire.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour instillation endotrachéopulmonaire.

Boîtes de 1 flacon avec une dose unique de suspension stérile pour usage endotrachéopulmonaire. Flacons en verre incolore, munis d'un bouchon en caoutchouc au chlorobutyle et scellé au moyen d'un couvercle en plastique et aluminium.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CUROSURF doit être utilisé uniquement dans les centres de néonatalogie reconnus et bien équipés pour la prise en charge des nouveau-nés à risques.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Traitement du Syndrome de Détresse Respiratoire (SDR) ou maladie des membranes hyalines (MMH) chez les nouveau-nés ayant un poids à la naissance supérieur à 500g.

Utilisation prophylactique chez des nouveau-nés prématurés après une durée de grossesse de 24 à 31 semaines.

4.2 Posologie et mode d'administration

CUROSURF doit être administré uniquement par des personnes expérimentées et qualifiées pour les soins et la réanimation des prématurés. Il est administré par instillation endotrachéopulmonaire aux enfants intubés, soumis à une respiration mécanique pour un syndrome de détresse respiratoire et dont le rythme cardiaque, la concentration d'oxygène artérielle ou la saturation d'oxygène sont surveillés en permanence. Quand Curosurf est administré en prophylaxie ou comme traitement de «rescue», l'intubation peut être appliquée uniquement pour administrer le surfactant.

Il est recommandé de commencer le traitement le plus tôt possible après le diagnostic de SDR. Aucune étude n'a été menée sur la thérapie au CUROSURF commencée plus de 48 heures après le diagnostic de SDR.

Posologie

Au début, une dose unique de 100 mg/kg (1,25 ml/kg) est recommandée.

On peut administrer à des intervalles d'environ 12 heures jusqu'à deux doses ultérieures de 100 mg/kg, à des nourrissons restant intubés et chez qui le SDR est considéré comme responsable d'un état respiratoire persistant ou aggravé (dose maximum totale : 300-400 mg/kg).

Prophylaxie

Une dose unique de 100-200 mg/kg doit être administrée le plus vite possible (dans les 15 minutes) après la naissance. Une dose consécutive de 100 mg/kg peut être administrée 6-12 heures après la première dose, et après encore avec un intervalle de 12 heures en cas où le SDR avec nécessité de ventilation mécanique se manifeste encore (dose totale maximale : 300-400 mg/kg).

Au cas où une dose initiale plus élevée pour la prophylaxie (200 mg/kg) est utilisée, on a moins de besoin d'une seconde dose. Parce que la durée de la grossesse n'est pas le seul facteur important pour estimer si un enfant subira un SDR, il est recommandé de laisser le choix au néonatalogue entre une prophylaxie initiale avec 100 mg ou 200 mg par kg. La dose la plus élevée peut être utilisée en cas de durée de grossesse plus courte ou en cas de facteurs prédestinant supplémentaires pour développer un SDR, comme: ne pas avoir administré de thérapie corticostéroïde prénatale, le sexe masculin. L'administration prophylactique de surfactant

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

n'augmente pas l'incidence de complications, ni chez des enfants prématurés qui ne développeront pas un SDR.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Mode d'administration

CUROSURF est disponible en flacons prêts à l'emploi, à conserver en réfrigérateur entre +2 et +8 °C. Le flacon doit être chauffé à la température ambiante avant l'emploi, par exemple en le tenant dans vos mains pendant quelques minutes. Renverser délicatement à plusieurs reprises le flacon de bas en haut sans agiter, pour obtenir une suspension régulière.

La suspension doit être prélevée du flacon au moyen d'une aiguille et d'une seringue stériles.

Administrer la dose initiale comme suit:

débrancher temporairement le nourrisson du respirateur et lui administrer 1,25 ml/kg ou 2,5 ml/kg de suspension, en un seul bolus, directement dans la trachée inférieure par l'intermédiaire du tube endotrachéal.

Procéder à environ une minute de ventilation manuelle et rebrancher le nourrisson sur le respirateur avec les mêmes réglages qu'avant l'administration.

Après administration de Curosurf en prophylaxie, procéder à environ une minute de ventilation à l'aide d'un respirateur.

Administrer de la même manière les doses ultérieures (1,25 ml/kg) éventuellement nécessaires.

Après administration de CUROSURF, au moment du rebranchement sur le respirateur, ou immédiatement après, la compliance pulmonaire (extension du thorax) peut s'améliorer rapidement, ce qui nécessite un ajustement immédiat des réglages du respirateur.

Administration Moins Invasive de Surfactant avec un cathéter fin (AMIS)

Alternativement, chez les nouveau-nés prématurés qui respirent spontanément, CUROSURF peut être également administré par la technique de *l'Administration Moins Invasive de Surfactant (AMIS)* à l'aide d'un cathéter fin. Les doses sont les mêmes que celles indiquées plus haut.

Une sonde de petit diamètre est placée dans la trachée des nouveau-nés se trouvant sous pression positive continue (PPC) garantissant une respiration spontanée continue, avec une visualisation directe des cordes vocales par laryngoscopie. CUROSURF est instillé en un seul bolus pendant 0,5 à 3 minutes. Après l'instillation de CUROSURF le tube est immédiatement retiré. Le traitement par pression positive continue devrait se poursuivre durant toute la procédure. Seuls des cathéters fins ayant le marquage CE pour cette indication d'utilisation doivent être utilisés pour l'administration du surfactant.

L'amélioration de l'échange de gaz alvéolaire peut entraîner une augmentation rapide de la concentration artérielle d'oxygène; pour cette raison, un ajustement rapide de la concentration d'oxygène inspiré doit avoir lieu pour éviter l'hyperoxémie.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Afin de maintenir des valeurs d'oxygénation du sang appropriées, il est également recommandé de surveiller en permanence la saturation transcutanée en oxygène et la PaO₂ transcutanée, en plus de l'analyse régulière des gaz sanguins.

Populations particulières

Insuffisance rénale ou hépatique

La sécurité et l'efficacité de CUROSURF chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Aucune contre-indication spécifique n'est connue à ce jour.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Les nourrissons nés à la suite d'une rupture prolongée des membranes (supérieure à 3 semaines) peuvent ne pas présenter une réaction optimale.

Précautions

L'état général du nourrisson doit être stabilisé. Une correction de l'acidose, de l'hypotension, de l'anémie, de l'hypoglycémie et de l'hypothermie est également recommandée.

On peut s'attendre à ce que l'administration du surfactant diminue la gravité du SDR, mais pas qu'elle supprime entièrement la mortalité et la morbidité liées à une naissance prématurée, les prématurés pouvant être sujets à d'autres complications dues à leurs immaturité. Après administration de CUROSURF, une baisse transitoire de l'activité cérébro-électrique a été enregistrée pendant une durée de 2 à 10 minutes. L'impact de ces effets n'est pas clair.

Lorsque CUROSURF est administré par la technique AMIS (Administration Moins Invasive de Surfactant) on a signalé une augmentation de la fréquence de bradycardie, d'apnée et de désaturation en oxygène. Ces événements sont généralement de brève durée, sans conséquences au cours de l'administration et faciles à gérer. Si ces événements deviennent graves, il faut arrêter le traitement par le surfactant et traiter les complications.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des essais cliniques ainsi que ceux collectés depuis la commercialisation sont listés dans le tableau ci-dessous et sont classés par classe d'organe (avec la terminologie MedDRA préféré) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), très rares ($< 1/10.000$), inconnus (ne peuvent être estimés à partir des données disponibles).

| Classe organe | Effet indésirable | Fréquence |
|---|-----------------------------|--------------|
| Infections et infestations | Sepsis | Peu fréquent |
| Troubles du système nerveux | Hémorragie intra-crânienne | Peu fréquent |
| Troubles cardiaques | Bradycardie | Rare |
| Troubles vasculaires | Hypotension | Rare |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Dysplasie bronchopulmonaire | Rare |
| | Pneumothorax | Peu fréquent |
| | Hémorragie pulmonaire | Rare |
| | Hyperoxie | Inconnu |
| | Cyanose neonatale | Inconnu |
| | Apnée | Inconnu |

| | | |
|--|---|---------|
| Investigations | Baisse de la saturation en oxygène | Rare |
| | Eléctroencéphalogramme anormal | Inconnu |
| Manifestations générales et anomalies au site d'administration | Complications de l'intubation endotrachéale | Inconnu |

L'apnée et le sepsis peuvent survenir comme des conséquences de l'immaturation des prématurés.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

La survenue des hémorragies intracrâniennes après instillation de CUROSURF est corrélée à la diminution de la pression artérielle et aux pics précoces de l'oxygénation artérielle (PaO₂). Il est recommandé d'ajuster la ventilation immédiatement après l'instillation afin d'éviter les pics élevés de PaO₂.

Les études cliniques effectuées à ce jour ont rapporté une légère tendance vers une augmentation de la fréquence de persistance du canal artériel chez les prématurés traités par CUROSURF (comme avec les autres surfactants).

La formation d'anticorps contre les composants protéiques de CUROSURF a été observée mais jusqu'à ce jour, sans aucune conséquence clinique établie.

Chez les nouveau-nés prématurés, il a été rapporté une incidence relativement élevée d'hémorragies cérébrales ou d'ischémies cérébrales comme la leucomalacie péri-ventriculaire et des anomalies hémodynamiques telles que la persistance du canal artériel et la persistance de circulation fœtale en dépit des soins intensifs prodigués. Les prématurés présentent également un risque élevé de développer des infections telles que des pneumonies et des bactériémies (septicémie). Des crises convulsives peuvent survenir dans la période périnatale.

Les prématurés développent fréquemment des troubles hématologiques et électrolytiques pouvant être aggravés par des pathologies graves ou par une ventilation mécanique. Pour compléter les données sur les complications liées à la prématurité, les troubles suivants, liés directement à la sévérité de la maladie et à l'utilisation de la ventilation mécanique, nécessaire à la ré-oxygénation, peuvent survenir : pneumothorax, emphysème pulmonaire interstitiel et hémorragie pulmonaire. Enfin, l'utilisation prolongée d'oxygène en concentrations élevées et de ventilation mécanique peuvent conduire à une dysplasie broncho-pulmonaire et une rétinopathie chez les prématurés.

La technique de l'AMSI

Dans des essais cliniques, certains effets indésirables transitoires et légers, sans conséquences au cours de l'administration, ont été plus fréquents dans les groupes de l'AMSI que dans les groupes témoins recevant un traitement standard, en particulier les cas suivants : désaturation en oxygène (57,4 % groupe standard vs 26,6 % dans le groupe AMSI), apnée (21,8 % vs 12,8 %), bradycardie (11,9 % vs 2,8 %), mousse autour de la bouche (21,8 vs 2,8 %), toux (7,9 % vs 0,9 %), étouffement (6,9% vs 1,8 %) et éternuements (5 % vs 0). Cette différence entre les deux groupes pourrait être justifiée par l'utilisation moins fréquente de la sédation dans les groupes AMIS par rapport au traitement standard.

La majorité de ces événements ont été facilement gérés.

Au cours d'un essai clinique comparatif spontané (NINSAPP), certains cas d'entérocolite nécrosante nécessitant une intervention chirurgicale (8,4 % dans le groupe AMSI et 3,8 % dans le groupe avec administration-intubation/ventilation mécanique standard) et des cas de perforation intestinale focale nécessitant une intervention chirurgicale (11.2.% dans le groupe AMSI et 10,6 % dans le groupe standard) ont été rapportés, sans aucune différence statistiquement significative entre les groupes. Ces manifestations peuvent être ou bien des complications liées

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

à la prématurité ou bien des conséquences liées à d'autres traitements suivis par les nouveau-nés prématurés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via :

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun surdosage consécutif à l'administration de CUROSURF n'a été rapporté. Toutefois, dans le cas improbable d'un surdosage accidentel et uniquement si l'on constate des effets cliniques évidents sur la respiration, la ventilation ou l'oxygénation de l'enfant, il convient d'aspirer le maximum de suspension et d'administrer un traitement de soutien au nourrisson, en surveillant plus particulièrement son équilibre liquide et électrolytique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: surfactants pulmonaires – phospholipides naturels
ATC Code: R 07 AA 02

Le surfactant pulmonaire est un mélange de substances, en majorité phospholipides et des protéines spécifiques, qui recouvre la surface intérieure des alvéoles et qui a la propriété de réduire la tension superficielle pulmonaire.

Cette activité de réduction de la tension superficielle est essentielle pour stabiliser les alvéoles et éviter leur affaissement en fin d'expiration, de façon qu'un échange gazeux suffisant soit maintenu tout au long du cycle ventilatoire. Une carence en surfactant pulmonaire, quelle qu'en soit la cause, entraîne une insuffisance respiratoire grave, connue chez les prématurés sous le nom de syndrome de détresse

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

respiratoire (SDR) ou de maladie des membranes hyalines (MMH). Le SDR est l'une des causes majeures de mortalité et de morbidité aiguës chez le prématuré et peut aussi être responsable de séquelles respiratoires et neurologiques à long terme. CUROSURF a été mis au point pour remplacer cette carence en surfactant pulmonaire endogène par l'administration intratrachéale de surfactant exogène. Les propriétés de surface de CUROSURF contribuent à sa répartition régulière dans les poumons et sa dispersion sur les interfaces air-liquide des alvéoles.

Les effets physiologiques et thérapeutiques de CUROSURF en cas de carence en surfactant ont été démontrés en détails dans différents modèles animaux.

Chez les foetus immatures de lapin, obtenus par hystérectomie et sacrifiés immédiatement après, l'administration de CUROSURF a donné une nette amélioration de l'expansion pulmonaire.

Chez les lapins nouveau-nés prématurés, ventilés avec 100% d'oxygène, on a constaté une amélioration frappante du volume courant et de la compliance pulmo-thoracique par rapport aux animaux témoins, après administration de CUROSURF par canule trachéale.

Chez les lapins nouveau-nés prématurés aussi, le traitement au CUROSURF (en conservant un volume courant standardisé d'environ 10 ml/kg) a permis d'élever la compliance du système pulmo-thoracique à un niveau similaire à celui des animaux nés à terme.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans un essai clinique comparatif spontané (NINSAPP), on a comparé l'administration de Curosurf avec la technique d'AMSI et la technique classique (administration, intubation et ventilation mécanique) chez deux groupes de nouveau-nés prématurés avec RDS et d'âge gestationnel entre 23 et 27 semaines (groupe AMSI : N.108, groupe témoin : N. 105). La technique d'AMSI était non-inférieure à la technique standard par rapport au critère d'évaluation, c'est-à-dire la survie sans dysplasie broncho-pulmonaire à 36 semaines. Sur les critères d'évaluation secondaires l'AMSI était supérieure par rapport à l'augmentation de la survie sans complications majeures et dans la réduction de la fréquence d'autres morbidités associées à la prématurité. La nécessité de recourir à la ventilation mécanique a été significativement réduite avec l'AMSI.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

CUROSURF reste en majorité dans les poumons après administration intratrachéale avec une demi-vie du dipalmitoylphosphatidylcholine marqué au ¹⁴C de 67 heures chez les lapins nouveau-nés. Seules des traces de lipides de surfactant peuvent être retrouvées dans le sérum et les organes autres que les poumons 48 heures après administration.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

5.3 Données de sécurité pré-cliniques

Des études de toxicité aiguë réalisées sur différentes espèces animales par voie intrapéritonéale et intratrachéale n'ont fait ressortir aucun signe de toxicité pulmonaire ou systémique, ni de mortalité.

La toxicité intratrachéale subaiguë chez le chien, le lapin et le rat (14 jours) n'a montré aucun effet clinique, ni changement hématologique, ni variation macroscopique. En outre, CUROSURF n'a révélé aucune évidence de toxicité directe chez le rat par voie intrapéritonéale (4 semaines).

Par voie parentérale chez le cochon d'Inde, CUROSURF ne provoque aucune réaction anaphylactique active, et ne stimule pas la production d'anticorps détectable par réaction anaphylactique cutanée passive. Aucune réaction anaphylactique n'a été constatée par voie intratrachéale.

De plus, il n'y a aucune évidence de potentiel de sensibilisation dermique (test de Magnusson et Kligman). CUROSURF n'a pas démontré d'activité perceptible mutagène ou clastogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Un flacon de 1,5 ml contient : chlorure de sodium 13,5 mg, bicarbonate sodique (pour ajuster le pH), eau pour injections

Un flacon de 3 ml contient : chlorure de sodium 27 mg, bicarbonate sodique (pour ajuster le pH), eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Cette durée de stabilité est valable pour un produit non ouvert et stocké de façon adéquate.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (2° C8 °C.

Garder dans l'emballage original, afin de protéger de la lumière.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Les flacons de Curosurf non utilisés, non ouverts, mais ayant été réchauffés à température ambiante peuvent être remis au réfrigérateur dans les 24 heures suivant le réchauffement, pour un usage ultérieur.

Un même flacon ne peut pas être réchauffé à température ambiante et remis au réfrigérateur plus d'une fois.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

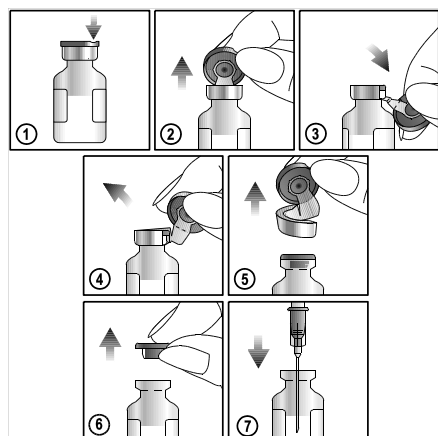
Un flacon en verre incolore de 5 ml en conditionné dans une boîte en carton.


6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant utilisation, le flacon doit être réchauffé à température ambiante, puis renverser délicatement le flacon de bas en haut sans agiter, pour obtenir une suspension régulière.

La suspension doit être extraite du flacon au moyen d'une aiguille et d'une seringue stériles.

Afin d'extraire la suspension, respectez les instructions ci-dessous :



1. Repérez l'encoche (FLIP  UP) sur la capsule en plastique colorée.
2. Soulevez l'encoche et tirez vers le haut.
3. Soulevez la capsule en plastique et tirez la partie d'aluminium vers le bas.
4. et 5. Otez l'ensemble de l'anneau en tirant sur l'aluminium.
6. et 7. Otez la capsule de caoutchouc afin d'extraire le contenu.

Seulement pour usage unique. Jetez le reste du produit inutilisé. Ne gardez pas le reste du produit inutilisé pour une administration ultérieure.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Chiesi NV
Luchthaven Brussel Nationaal 1K
1930 Zaventem
BELGIQUE

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CUROSURF 120 mg/1,5 ml:

BE: BE168226

LU: 1999034958

- 0193005: flacon de 1,5 ml

CUROSURF 240 mg/3 ml:

BE: BE168235

LU: 1999034959

- 0193019: flacon de 3 ml

CUROSURF est réservé à un usage hospitalier, dans un centre reconnu pour la néonatalogie.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation: 17 février 1995

B. Date de dernier renouvellement: 04 décembre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2025