

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

CUROSURF

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CUROSURF 120 mg endotracheopulmonaire instillatie, suspensie.

CUROSURF 240 mg endotracheopulmonaire instillatie, suspensie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

CUROSURF is een natuurlijk surfactans, bereid uit varkenslongen, dat bijna uitsluitend uit polaire lipiden bestaat, met name fosfatidylcholine (circa 70% van het totale gehalte aan fosfolipiden), en voor circa 1% uit specifieke hydrofobe proteïnen SP-B en SP-C met een laag moleculair gewicht.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Een injectieflacon van 1,5 ml bevat: fosfolipide fractie van varkenslong 120 mg.

Een injectieflacon van 3 ml bevat: fosfolipide fractie van varkenslong 240 mg.

Samenstelling per ml suspensie: fosfolipide fractie van varkenslong 80 mg/ml, gelijk aan circa 74 mg/ml van totaal fosfolipiden en 0,9 mg/ml hydrofobe proteïnen met een laag moleculair gewicht.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Endotracheopulmonaire instillatie, suspensie

Doosjes met 1 injectieflacon met een éénmalige dosis van een steriele suspensie voor endotracheopulmonair gebruik. De injectieflacons zijn gemaakt van kleurloos glas, afgesloten met een stop van chlorobutyl-rubber en verzegeld met een plastic en aluminium dop.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CUROSURF mag uitsluitend worden gebruikt in erkende neonatologische centra die goed zijn toegerust voor de zorg voor prematuren.

Behandeling van hyaliene membraanziekte (Respiratory Distress Syndrome (RDS)) bij pasgeborenen met een geboortegewicht van meer dan 500 g.

Profylactisch gebruik bij premature pasgeborenen na een zwangerschapsduur van 24 tot 31 weken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Samenvatting van de productkenmerken
Curosurf 120 mg – 240 mg

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

CUROSURF mag uitsluitend worden toegediend door diegenen die zijn opgeleid voor en ervaring hebben met de zorg voor en reanimatie van premature kinderen. De toediening geschiedt door endotracheopulmonaire instillatie bij geïntubeerde kinderen, die mechanisch worden beademd wegens RDS en bij wie de hartslag en arteriële zuurstofconcentratie of zuurstofverzadiging voortdurend worden gecontroleerd. Wanneer Curosurf wordt toegediend als profylaxe of rescue behandeling, mag intubatie plaatsvinden uitsluitend om het surfactans toe te dienen.

Het is raadzaam zo snel mogelijk met de behandeling te beginnen nadat RDS is vastgesteld. Er is geen onderzoek verricht naar therapie met CUROSURF die meer dan 48 uur nadat de diagnose is opgesteld, wordt begonnen.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosering is 100 mg/kg (1,25 ml/kg), toegediend in één enkele dosis.

Toediening van maximaal twee verdere doses van 100 mg/kg, met tussenpozen van 12 uur, kan ook geïndiceerd zijn bij geïntubeerde kinderen bij wie RDS verantwoordelijk wordt geacht voor hun aanhoudend slechte of verslechterende ademhalingstoestand (maximale totale dosis 300-400 mg/kg).

Profylaxis

Een éénmalige dosis van 100-200 mg/kg moet zo vlug mogelijk (binnen de 15 minuten) na de geboorte worden toegediend. Een vervolgdosis van 100 mg/kg kan toegediend worden 6-12 uur na de eerste dosis, en daarna nog met een interval van 12 uur in geval RDS met noodzaak aan mechanische ventilatie zich nog manifesteert (maximale totale dosis: 300-400 mg/kg).

In geval er een hogere aanvangsdosis voor profylaxis (200 mg/kg) gebruikt wordt, is er minder nood aan een tweede dosis. Omdat niet alleen de zwangerschapsduur belangrijk is om in te schatten of een kind RDS zal doormaken of niet, is het aangewezen om aan de neonatoloog de keuze te laten tussen een initiële profylaxis met 100 mg of 200 mg per kg. De hogere dosis kan gebruikt worden in geval van een kortere zwangerschapsduur of in het geval van bijkomende voorbeschikkende factoren om RDS te ontwikkelen, zoals daar zijn: niet behandeld met prenatale corticosteroïden, mannelijk geslacht. Profylactische toediening van surfactant leidt niet tot een verhoogde incidentie van complicaties, ook niet bij premature kinderen die geen RDS zullen ontwikkelen.

Wijze van toediening

CUROSURF is verkrijgbaar in injectieflacons voor direct gebruik die bewaard dienen te worden in de koelkast bij een temperatuur van +2 tot +8°C. De injectieflacon moet vóór gebruik worden opgewarmd tot kamertemperatuur, bijvoorbeeld door hem gedurende enkele minuten in de hand te houden. Daarna dient deze enkele keren voorzichtig ondersteboven gekeerd te worden, zonder te schudden, teneinde een gelijkmatige suspensie te verkrijgen.

De suspensie dient uit de injectieflacon te worden opgezogen met een steriele naald en spuit.

De aanvangsdosis wordt als volgt toegediend:

Koppel de zuigeling kortstondig van het beademingstoestel los en dien 1,25 ml/kg of 2,5 ml/kg suspensie toe, in één enkele bolus, rechtstreeks in de onderste trachea via de endotracheale canule.

Pas gedurende ongeveer een minuut manuele beademing toe met behulp van een respirator en sluit vervolgens de baby weer aan op het beademingstoestel met dezelfde instellingen als voor de toediening.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Na toediening van Curosurf in profylaxis, pas gedurende ongeveer een minuut beademing toe met behulp van een respirator.

Eventueel benodigde verdere doses (1,25 ml/kg) worden op dezelfde wijze toegediend.

Na toediening van CUROSURF, bij aansluiting op het beademingstoestel of onmiddellijk daarna, kan de compliance (borst-expansie) snel verbeteren, waardoor een snelle en adequate aanpassing van de instellingen van het beademingstoestel vereist is.

Toediening met een dunne katheter: (LISA methode)

Bij de premature pasgeborenen die spontaan ademen, kan als alternatief CUROSURF ook toegediend worden via de Less Invasive Surfactant Administration (LISA) techniek, met behulp van een dunne katheter. De dosering blijft hierbij onveranderd. Een katheter met een kleine diameter wordt geplaatst in de luchtpijp van de baby op CPAP ademhalingsondersteuning, om continue spontane ademhaling te verzekeren, met directe visualisatie van de stembanden door laryngoscopie. CUROSURF wordt toegediend via een enkele bolus gedurende 0,5 à 3 minuten. Na de instillatie van CUROSURF wordt het buisje onmiddellijk verwijderd. De CPAP behandeling moet gedurende de gehele procedure voortgezet worden.

Enkel dunne katheters met een CE-markering voor deze indicatie dienen gebruikt te worden voor de toediening van het surfactant.

De verbetering van de alveolaire gasuitwisseling kan een snelle toename teweegbrengen van arteriële zuurstofconcentratie; daarom dient een snelle aanpassing van de ingeademde zuurstofconcentratie plaats te vinden om hyperoxie te voorkomen. Teneinde de juiste oxygenatiewaarden te handhaven, wordt tevens, naast periodieke bloedgasanalyse, voortdurende controle van transcutane PaO₂ of zuurstofverzadiging aangeraden.

Speciale populatie

Nier- of leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van CUROSURF bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie werden niet geëvalueerd

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Er zijn tot dusver geen specifieke contra-indicaties bekend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Kinderen die geboren zijn na langdurige ruptuur van de membranen (langer dan drie weken) geven soms geen optimale respons.

Voorzorgen

De algemene toestand van het kind dient stabiel te zijn. Correctie van acidose, hypotensie, anemie, hypoglycemie en hypothermie is eveneens aanbevolen. Toediening van surfactans kan de ernst van RDS verminderen doch kan niet geheel de sterfte en ziekte elimineren die in verband staan met voortijdige geboorte, daar prematuur geboren bloot kunnen staan aan andere complicaties van hun onvolgroeidheid. Na toediening van CUROSURF is een kortstondige depressie van de elektrische hersenactiviteit geregistreerd die 2 tot 10 minuten duurt. De betekenis hiervan is niet duidelijk.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Wanneer CUROSURF met de LISA techniek toegediend wordt, werd een toename gerapporteerd in de frequentie van bradycardia, apneu en verminderde zuurstofverzadiging. Deze gebeurtenissen zijn over het algemeen van korte duur, zonder gevolgen tijdens de toediening en eenvoudig te beheren. Indien deze gebeurtenissen ernstig worden, dient men de behandeling met het surfactant te stoppen en de complicaties te behandelen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per vial, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die werden waargenomen tijdens behandeling in klinisch onderzoek en geïntegreerd met bijwerkingen uit post-marketing gegevens worden in onderstaande tabel naar orgaansysteem weergegeven (met de voorkeurstterminologie uit MedDRA) en naar de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sepsis	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Intracraniale hemorrhagie	Soms
Hartaandoeningen	Bradycardie	Zelden
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchopulmonale dysplasie Pneumothorax Pulmonale hemorrhagie Hyperoxie Cyanose neonataal Apneu	Zelden Soms Zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Onderzoeken	Zuurstofverzadiging afgenomen Electroencephalogram abnormaal	Zelden Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Endotracheale intubatiecomplicatie	Niet bekend

Apneu en sepsis kunnen optreden als gevolg van de onvolgroeidheid van de kinderen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Het optreden van intracraniale hemorrhagie na instillatie met CUROSURF is in verband gebracht met verlaging van de gemiddelde arteriële bloeddruk en vroege pieken in arteriële oxygenatie (PaO₂). Het wordt aanbevolen om hoge PaO₂-pieken door aanpassingen aan de beademingsapparatuur onmiddellijk na instillatie te vermijden.

In klinische studies die tot op heden zijn uitgevoerd, is een lichte tendens naar een toegenomen incidentie van duidelijke ductus arteriosus gemeld bij kinderen die met CUROSURF zijn behandeld (zoals bij andere surfactans het geval is).

Vorming van antilichamen tegen de eiwitcomponenten van CUROSURF is waargenomen, echter tot op heden zonder enig bewijs voor klinische relevantie.

Vroeggeborenen hebben relatief hoge incidenties van hersenbloedingen of cerebrale ischemie, gemeld als periventriculaire leukomalacie en hemodynamische anomalieën zoals persisterende ductus arteriosus en persistentie van foetale circulatie ondanks de voorzieningen van de 'intensive care'. Deze patiënten lopen ook een hoog risico op het optreden van infecties zoals pneumonie en bacteriëmie (septicaemie). Stuipen kunnen ook optreden in de perinatale periode.

Vroeggeboren baby's ontwikkelen gewoonlijk ook hematochemische afwijkingen die kunnen verergeren door ernstige ziekte en mechanische beademing. Om een volledig beeld te krijgen van premature complicaties, zijn de volgende aandoeningen direct gerelateerd aan de ernst van de ziekte en het gebruik van mechanische beademing die nodig is voor de re-oxygenatie: pneumothorax, interstitieel pulmonair emfyseem en pulmonale hemorrhagie. Tot slot worden langdurig gebruik van hoge zuurstofconcentraties en mechanische beademing geassocieerd met het ontstaan van bronchopulmonale dysplasie en premature retinopathie.

LISA techniek

In klinische studies, kwamen sommige voorbijgaande en milde bijwerkingen, zonder gevolgen tijdens de toediening, vaker voor bij de groepen waar de LISA techniek werd toegepast, dan in de standaard behandelde controlegroepen; in het bijzonder: zuurstofdesaturatie (57,4% in de LISA groep vs 26,6% in de standaard groep), apneu (21,8% vs 12,8%), bradycardie (11,9% vs 2,8%), schuim op de mond (21,8 vs 2,8%), hoesten (7,9% vs 0,9%), verstikking (6,9% vs 1,8%) en niezen (5% vs 0). Dit verschil tussen de twee groepen kan worden verklaard door het minder frequent gebruik van sedatie in de LISA groepen in vergelijking met de standaard zorg.

De meerderheid van deze bijwerkingen waren gemakkelijk te beheersen.

Tijdens een spontane comparatieve klinische studie (NINSAPP - Nonintubated Surfactant Application) werden er enkele gevallen gerapporteerd van necrotiserende enterocolitis die een operatie vereisten (8,4% in de LISA groep vs 3,8% in de groep met standaard intubatie / mechanische ventilatie) alsook gevallen van focale intestinale perforatie die een operatie vereisten (11,2. % in de LISA groep vs 10,6% in de standard groep), zonder dat er een statistisch significant verschil tussen de groepen was. Deze voorvallen zouden ofwel complicaties gerelateerd aan vroeggeboorte kunnen zijn, ofwel het gevolg van andere behandelingen die gebruikt worden bij vroeggeboren baby's .

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg :

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 Overdosering

Er zijn tot dusver geen meldingen van overdoseringen na toediening van CUROSURF. Echter, in het onwaarschijnlijke geval van een onbedoelde overdosering, en alleen indien er duidelijke klinische effecten zijn op ademhaling, beademing of oxygenatie van het kind, dient zoveel mogelijk suspensie opgezogen te worden en dient het kind een ondersteunende behandeling te krijgen met speciale aandacht voor het vocht- en elektrolytevenwicht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Pulmonaire surfactanten – natuurlijke fosfolipiden

ATC Code: R 07 AA 02

Longsurfactans is een mengsel van stoffen, voornamelijk fosfolipiden en specifieke proteïnen, dat de interne oppervlakte van de alveolen bekleedt en in staat is de pulmonale oppervlaktespanning te verlagen.

Deze oppervlaktespanningverlagende activiteit is essentieel om de alveolen te stabiliseren en om hun collaps te voorkomen bij de einduitademing, zodat een adequate gaswisseling in stand wordt gehouden gedurende de ventilatiecyclus.

Tekort aan longsurfactans, door welke oorzaak dan ook, leidt tot ernstige ademhalingsinsufficiëntie die bij premature kinderen bekend staat als ademnoodsyndroom (RDS) of hyaliene-membraanziekte (HMD). RDS is de belangrijkste oorzaak van acute sterfte en acute ziekte bij premature kinderen en kan langdurige respiratoire en neurologische gevolgen hebben. CUROSURF is ontwikkeld om dit tekort aan endogeen pulmonaal surfactans te vervangen door intratracheale toediening van exogene surfactans. De oppervlakte-eigenschappen van CUROSURF bevorderen de uniforme verdeling in de longen en de verspreiding over de lucht-vocht raakvlakken in de alveolen.

De fysiologische en therapeutische effecten van CUROSURF bij surfactans-deficiëntie zijn uitvoerig gedocumenteerd voor verschillende dierproefmodellen.

Bij onvolgroeide konijnenfoetussen, verkregen door hysterectomie en onmiddellijk daarna gedood, liet de toediening van CUROSURF een opvallende verbetering in de longexpansie zien.

Bij premature pasgeboren konijnen die 100% zuurstof kregen toegediend, was er een sterke verbetering van het ademvolume en de long-thorax compliance, vergeleken met controledieren, na toediening van CUROSURF via een tracheale canule. Ook bij premature pasgeboren konijnen verhoogde de behandeling met CUROSURF (bij een gestandaardiseerd

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

ademvolume van ongeveer 10 ml/kg) de compliance van het long-thorax-systeem tot een niveau gelijk aan dat van volgroeide pasgeboren dieren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een spontane klinische studie (NINSAPP) werd de toediening van CUROSURF met de LISA-techniek vergeleken met de standaard techniek (intubatie, toediening en mechanische ventilatie) bij twee groepen van premature pasgeborenen met RDS en zwangerschapsduur tussen 23 en 27 weken (LISA groep: N.108, controlegroep: N.105). LISA techniek was niet inferieur aan de standaard techniek wat het primair eindpunt betreft (overleving zonder bronchopulmonale dysplasie op 36 weken van de zwangerschapsduur).

Wat de secundaire eindpunten betreft, was LISA superieur in het verhogen van de kans op overleving zonder grote complicaties en met vermindering van de frequentie van andere morbiditeiten geassocieerd met vroeggeboorte. De noodzaak van mechanische ventilatie was significant verminderd met LISA.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

CUROSURF blijft hoofdzakelijk in de longen na intratracheale toediening met een halveringstijd van ^{14}C -gelabeld dipalmitoylfosfatidylcholine van 67 uur bij pasgeboren konijnen. 48 uur na toediening kunnen slechts sporen van surfactans-lipiden gevonden worden in serum en andere organen dan de longen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek van acute toxiciteit uitgevoerd bij verschillende diersoorten langs intraperitoneale en intratracheale weg bracht geen tekenen van long- of systemische toxiciteit, noch sterfte aan het licht.

De subacute intratracheale toxiciteitonderzoeken bij de hond, konijn en rat (14 dagen) lieten geen klinische effecten, hematologische of macroscopische veranderingen zien. Bovendien waren er geen aanwijzingen voor directe toxiciteit na intraperitoneale toediening (4 weken).

Bij parenterale toediening bij de cavia brengt CUROSURF geen actieve anafylactische reacties teweeg, en stimuleert het evenmin de productie van antilichamen die door een passieve cutane anafylactische reactie op te sporen zijn. Er was geen enkele anafylactische reactie te zien bij intratracheale toediening.

Bovendien zijn er geen aanwijzingen voor potentiële sensibilisering van de huid (Magnusson en Kligman test).

CUROSURF vertoonde geen waarneembare mutagene of clastogene activiteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Een injectieflacon van 1,5 ml bevat: natriumchloride 13,5 mg, natriumbicarbonaat (voor pH aanpassing) en water voor injecties.

Een injectieflacon van 3 ml bevat: natriumchloride 27 mg, natriumbicarbonaat (voor pH aanpassing) en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De houdbaarheid heeft betrekking op ongeopend en correct bewaard product.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, om tegen licht te beschermen.

Ongeopende, ongebruikte Curosurf-injectieflacons die tot kamertemperatuur zijn opgewarmd, kunnen binnen 24 uur in de koelkast worden teruggeplaatst voor toekomstig gebruik.

Niet vaker dan eenmaal opwarmen tot kamertemperatuur en weer in de koelkast terugplaatsen.

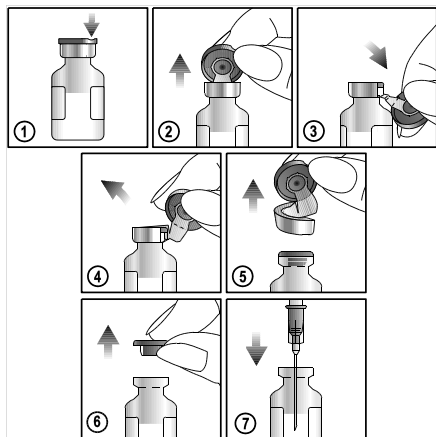
6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén injectieflacon in kleurloos glas van 5 ml, vastgehouden in een plastic houder en verder verpakt in een kartonnen doosje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectieflacon dient voor gebruik tot kamertemperatuur te worden opgewarmd en voorzichtig ondersteboven gekeerd te worden, zonder te schudden, teneinde een gelijkmatige suspensie te verkrijgen.

De suspensie dient uit de injectieflacon te worden opgezogen met behulp van een steriele naald en spuit. Volg bij het optrekken van de suspensie nauwkeurig de volgende instructies:



- 1) Lokaliseer de inkeping (FLIP  UP) op het gekleurde plastic dopje
- 2) Licht de inkeping op en trek omhoog
- 3) Trek het plastic dopje met het aluminium gedeelte naar beneden
- 4) en 5) Verwijder de gehele ring door het omhulsel van aluminium eraf te trekken
- 6) en 7) Verwijder de het rubberen dopje om de inhoud te extraheren

Voor eenmalig gebruik. Verwijder elk ongebruikt geneesmiddel dat in de injectieflacon is achtergebleven. Bewaar geen ongebruikt geneesmiddel voor latere toediening.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi SA/NV
Telecomlaan 9
1831 Diegem
BELGIE

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CUROSURF 120 mg/1,5 ml:

BE: BE168226

LU: 1999034958

- 0193005: injectieflacon van 1,5 ml

CUROSURF 240 mg/3 ml:

BE: BE168235

LU: 1999034959

- 0193019: injectieflacon van 3 ml

CUROSURF mag uitsluitend worden gebruikt in een ziekenhuis met een erkend centrum voor neonatologie.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 februari 1995

B. Datum van laatste verlenging: 04 december 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 05/2023

Datum van goedkeuring: 06/2023