

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CUROSURF

80 mg/ml

Suspenze k endotracheopulmonální instilaci

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml suspenze obsahuje phospholipida pulmonis suis 80 mg (odp. dávce 74 mg/ml celkových fosfolipidů a 0,9 mg/ml hydrofobních proteinů o nízké molekulární hmotnosti).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Curosurf je přírodní surfaktant připravený z prasečích plic obsahující téměř výhradně polární lipidy, zvláště fosfatidylcholin (asi 70 % z celkového množství fosfolipidů) a asi 1 % specifických hydrofobních proteinů o nízké molekulární hmotnosti - SP-B a SP-C.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze k endotracheopulmonální instilaci

Popis přípravku: bílá až žlutá suspenze.

Přípravek je sterilní.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Léčba nezralých novorozenců se syndromem dechové tísně (RDS) nebo s rizikem rozvoje RDS.

Léčba nezralých novorozenců s jinými známkami nedostatku surfaktantu.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčebné použití

Jako úvodní dávka se doporučuje podat jednorázově 100 – 200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg) co nejdříve po zjištění diagnózy RDS.

Další dávky 100 mg/kg (1,25 ml/kg) je možné podat v přibližně 12hodinových intervalech, pokud se stav dítěte nelepší (RDS) a přetrvávají dechové obtíže (maximální celková dávka je 300 – 400 mg/kg).

Profylaktické použití

Přípravek v jednotlivé dávce 100 – 200 mg/kg se má podat co nejrychleji po porodu (nejlépe do 15 minut). Další dávky 100 mg/kg je možné podat za 6 – 12 hodin po první dávce a pak v případě, že známky RDS přetrvávají a dítě je stále závislé na respirátoru, je možné za 12 hodin podat další dávku 100 mg/kg. Maximální celková dávka je 300 – 400 mg/kg.

Způsob podání:

Curosurf má být podáván pouze odborníky na péči, resuscitaci a stabilizaci nedonošených dětí.

Podává se intratracheálně dětem, kterým je kontinuálně monitorována srdeční činnost a koncentrace kyslíku v arteriální krvi nebo saturace kyslíkem na jednotkách novorozenecké péče.

Curosurf se dodává v lahvičkách připravených k okamžitému použití, které musí být uchovávány v chladničce při teplotě +2 až +8 °C. Těsně před použitím je třeba lahvičky zahřát na pokojovou teplotu např. tak, že se podrží v ruce po několik minut a přitom se lehce otáčí dnem nahoru a dolů (nikoliv však prudce protřepávat), aby vznikla homogenní suspenze. Suspenze se nasaje z lahvičky sterilní jehlou s injekční stříkačkou podle instrukcí popsanych v bodu 6.6.

Curosurf může být podáván třemi způsoby:

a/ odpojení dítěte od ventilátoru před aplikací

Novorozenec se odpojí od ventilátoru a podá se 1,25 až 2,5 ml/kg (100 – 200 mg/kg) suspenze jako bolus přímo do spodní části trachey cestou endotracheální kanyly. Po instilaci je nezbytné pacienta ventilovat manuálně po dobu 1 až 2 minut, poté se novorozenec znovu připojí na ventilátor za použití stejné kyslíkové směsi jako před zahájením léčby Curosurfem. Další dávky (1,25 ml/kg) se podají stejným způsobem.

b/ bez odpojení dítěte od ventilátoru

1,25 až 2,5 ml/kg (100 – 200 mg/kg) suspenze se podá jako bolus přímo do dolní části trachey katétre zasunutým do odsávacího otvoru v endotracheální kanyle. Další nezbytné dávky (1,25 ml/kg) se podají stejným způsobem.

c/ třetí možností je nejprve aplikovat Curosurf do zavedené endotracheální kanyly na porodním sále a pak teprve začít mechanickou ventilaci – v tomto případě se používá ventilace pomocí vaku a pak lze dítě extubovat a pokračovat pomocí CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) buď na porodním sále nebo později na neonatologickém oddělení (INTubation SURfactant Extubation, INSURE)

***d) Méně invazivní aplikace surfaktantu pomocí tenkého katetru (Less Invasive Surfactant Administration with a thin catheter - LISA)***

***Curosurf je také možné spontánně dýchajícím předčasně narozeným dětem podat méně invazivní metodou LISA pomocí tenkého katetru. Dávky jsou stejné jako v bodech a), b) a c). Katetr o malém průměru se zavede do trachey dítěte při použití CPAP, což umožňuje kontinuální spontánní dýchání s přímou laryngoskopickou vizualizací hlasivek. Curosurf se aplikuje jediným bolusem během 0,5-3 minut. Po aplikaci Curosurfu se katetr okamžitě odstraní. Léčba CPAP má pokračovat v průběhu celého postupu. K aplikaci surfaktantu je třeba použít tenké katetry s označením CE.***

Bez ohledu na způsob podání se doporučuje často kontrolovat krevní plyny, protože po podání Curosurfu dochází ke zvýšení parciálního tlaku kyslíku nebo saturace kyslíkem. Aby se zabránilo hyperoxii, doporučuje se průběžně sledovat transkutánní PaO<sub>2</sub> nebo saturaci kyslíkem.

***Zvláštní populace***

***Porucha funkce ledvin nebo jater***

***Bezpečnost a účinnost přípravku Curosurf u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly hodnoceny.***

### 4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Předtím než je započata léčba Curosurfem, má být dítě v celkově stabilizovaném stavu. Doporučuje se také korekce acidózy, hypotenze, anemie, hypoglykemie a hypotermie. Pokud dojde k refluxu, má být podání Curosurfu zastaveno a v případě nutnosti je třeba zvýšit „peak inspiratory pressure“ (okamžitý – nejvyšší – vdechovaný tlak) na ventilátoru, dokud se nevyčistí endotracheální trubice. Pokud se dýchání u dětí v průběhu léčby nebo krátce po podání Curosurfu zhorší, může být příčinou mukózní zátka v endotracheální kanyli zvláště pokud byla sekrece významně zvýšená již před podáním látky. Pravděpodobnost obstrukce endotracheální trubice mukózní zátkou je možno snížit odsátím z dýchacích cest před aplikací Curosurfu. Pokud je podezření na obstrukci v endotracheální trubici a odsátí překážku neodstranilo, je nezbytné endotracheální kanylu ihned odstranit. S výjimkou život zachraňujících stavů se aspirace tracheálního sekretu po dobu nejméně 6 hodin po aplikaci nedoporučuje. V případě, že dojde k bradykardii, hypotenzii a snížené saturaci kyslíkem (viz bod 4.8.), má se podávání Curosurfu ukončit a vhodným způsobem normalizovat srdeční rytmus. Po stabilizaci mají být dítěti nadále monitorovány základní životní funkce. Po podání Curosurfu se může rychle zlepšit plicní compliance a oxygenace. To vyžaduje rychlé nové nastavení ventilátoru.

Zlepšení výměny alveolárních plynů může vyústit v rychlé zvýšení koncentrace kyslíku v arteriální krvi. Proto je třeba rychle upravit koncentraci podávaného kyslíku, aby se zabránilo hyperoxii. Je třeba udržet odpovídající hodnoty oxygenace krve, a proto je nezbytné kontinuální monitorování oxygenace. Je možné užít techniku nCPAP (nazální kontinuální pozitivní tlak), pouze však na dobře vybavených pracovištích. Pacienti léčení surfaktantem mají být pozorně sledováni vzhledem k možnosti infekce. Při prvních známkách infekce musí být okamžitě podána antibiotika.

V případě že léčba Curosurfem není dostatečně účinná nebo dochází rychle k relapsu, je třeba předtím, než podáme další dávku, pomýšlet na jiné možné komplikace nezralosti, jako jsou otevřený ductus arteriosus nebo jiná na plicní onemocnění, jako je pneumonie.

Děti, které se narodily s dlouhotrvající rupturou plodových blan (delší než 3 týdny), mohou mít určitý stupeň pulmonální hypoplazie a nemusí optimálně odpovídat na exogenní surfaktant.

Podání surfaktantu může snížit závažnost RDS, ale nemusí snížit mortalitu a morbiditu vzhledem k tomu, že předčasně narozené děti mohou mít i jiné komplikace nezralosti. V jedné studii byla po podání Curosurfu zaznamenána přechodná deprese elektrické aktivity mozku trvající 2-10 minut. To však bylo zjištěno jen v jedné studii a klinický význam tohoto pozorování není jasný.

Při podání Curosurfu metodou LISA bylo hlášeno zvýšení četnosti výskytu bradykardie, apnoe a snížená saturace kyslíkem. Obecně tyto stavy trvají krátce, nemají žádné následky v průběhu podávání a jsou snadno zvládnutelné. Pokud však mají závažnější průběh, je třeba zastavit léčbu surfaktantem a léčit komplikace.

Profylaxe surfaktantem se má provádět pouze v zařízeních s adekvátním vybavením za dodržení následujících doporučení.

- profylaxe (do 15 minut po porodu) se má podat všem dětem narozeným před ukončením 27. týdne těhotenství.

- profylaxe má být zvážena pro děti narozené po 26. týdnu, ale méně než po 30. týdnu těhotenství, pokud je třeba dítě na porodním sále intubovat nebo pokud matka nedostala prenatálně kortikoidy.

- pokud byly již prenatálně podány kortikoidy, surfaktant má být aplikován, jen pokud se rozvíjí RDS.

- profylaktické podání je třeba také zvážit při následujících rizikových situacích: perinatální asfyxie, diabetes matky, vícečetné těhotenství, mužské pohlaví, výskyt RDS v rodinné anamnéze, porod císařským řezem.

Ve všech ostatních případech předčasně narozených novorozenců se doporučuje, aby byl surfaktant podáván léčebně nebo podle individuální potřeby. S podáváním iniciálních dávek jiných než 100 nebo 200 mg/kg, podávaných častěji než za 12 hodin nebo s podáním Curosurfu déle než 15 hodin po určení diagnózy RDS, není dostatek zkušeností. Podání Curosurfu předčasně narozeným dětem se závažnou hypotenzí nebylo studováno.

#### 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou známy.

#### 4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Neuplatňuje se.

#### 4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neuplatňuje se.

#### 4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky zaznamenané při léčbě v průběhu klinických studií a v průběhu postmarketingového sledování jsou uvedené v tabulce tříděné podle orgánových systémů (podle databáze MedDRA) s následující frekvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídění dle orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Infekce a infestace	Sepse	Méně časté
Poruchy nervového systému	Intrakraniální hemoragie	Méně časté
Srdeční poruchy	Bradykardie	Vzácné
Cévní poruchy	Hypotenze	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchopulmonální dysplazie	Vzácné
	Pneumotorax	Méně časté
	Pulmonální hemoragie	Vzácné
	Hyperoxie	Není známo
	Neonatální cyanóza	Není známo
Vyšetření	Apnoe	Není známo
	Snížená saturace kyslíkem	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Abnormální elektroencefalogram	Není známo
	Komplikace tracheální intubace	Není známo

Může se objevit apnoe a sepse jako následek nezralosti dítěte.

Intrakraniální krvácení, které bylo zjištěno po podání Curosurfu, je zřejmě následkem snížení středního arteriálního tlaku a následně rychlého zvýšení arteriální oxygenace (PaO<sub>2</sub>).

Abychom vyloučili náhlé zvýšení parciálního tlaku kyslíku, je třeba okamžitě po podání Curosurfu upravit ventilační poměry.

V klinických studiích provedených do současnosti se u dětí léčených Curosurfem zjistila mírná tendence ke zvýšení incidence otevřeného ductus arteriosus (jako je to i u ostatních surfaktantů).

Byl zjištěn vznik protilátek proti proteinu obsaženému v Curosurf, zatím však nebyl prokázán žádný vliv těchto protilátek na klinický stav.

Předčasně narozené děti mají relativně vysokou incidenci mozkového krvácení a mozkové ischemie, hlášené jako periventrikulární leukomalacie a hemodynamické anomálie, jako je otevřený ductus arteriosus a perzistence fetální cirkulace i v případě poskytnutí intenzivní terapie. Tyto děti mají vysoké riziko vzniku infekce, jako je pneumonie a bakteriemie (septikemie). Také se mohou objevit křeče v perinatálním období. U předčasně narozených dětí se také často rozvinou poruchy hematologické a elektrolytové rovnováhy, které mohou být zhoršené závažností celkového stavu a mechanickou ventilací. Kromě toho se jako následek celkového vážného stavu dítěte a mechanické ventilace mohou objevit i další komplikace: pneumotorax, intersticiální plicní emfyzém a plicní krvácení. Konečně déletrvající ventilace vysokou koncentrací kyslíku a mechanická ventilace jsou spojené s rozvojem bronchopulmonální dysplazie a retinopatie.

#### Metoda LISA

V klinických studiích ve skupinách s metodou LISA byly ve srovnání se standardní terapií v kontrolních skupinách častěji pozorovány přechodné mírné nežádoucí účinky, bez dalších následků, zejména: desaturace kyslíkem (57,4 % LISA skupina vs 26,6 % standardní skupina), apnoe (21,8 % vs 12,8 %), bradykardie (11,9 % vs 2,8 %), pěna u úst (21,8 % vs 2,8 %), kašel (7,9 % vs 0,9 %), dušení (6,9 % vs 1,8 %) a kýčání (5 % vs 0 %). Tyto rozdíly by mohly být odůvodněné méně častým použitím sedace ve skupinách s metodou LISA oproti standardní terapii.

Většina z těchto nežádoucích účinků byla snadno zvládnutelná.

V průběhu spontánní srovnávací klinické studie (NINSAPP) byly zjištěné případy nekrotizující enterokolitidy vyžadující chirurgický zákrok (8,4 % ve skupině s metodou LISA a 3,8 % ve skupině se standardním podáním - intubace/mechanická ventilace) a fokální intestinální perforace vyžadující chirurgický zákrok (11,2 % ve skupině LISA a 10,6 % ve standardní skupině). Statisticky významný rozdíl mezi skupinami však nebyl prokázán. Tyto události mohou být buď komplikací nezralosti, nebo následek léčebných zákroků použitých u těchto předčasně narozených dětí.

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9. Předávkování**

Žádné případy předávkování Curosurfem nebyly zatím zaznamenány. Pokud by k náhodnému předávkování došlo (přestože je to málo pravděpodobné) a ovlivnilo to dýchání, ventilaci nebo oxygenaci, je třeba odsát suspenzi z dýchacích cest a zahájit podpůrnou léčbu s pečlivým sledováním rovnováhy elektrolytů a tekutin.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva respiračního systému, plicní surfaktanty, přírodní fosfolipidy

ATC kód: R07AA02.

Plicní surfaktant je směsí látek, zvláště fosfolipidů a specifických proteinů, které pokrývají vnitřní povrch alveolů a jsou schopné snížit povrchové napětí v plicích.

Schopnost snížit povrchové napětí je zásadní pro stabilizaci alveolů a k zabránění jejich kolapsu na konci výdechu, což umožní zachovat adekvátní výměnu plynů v průběhu dýchání. Nedostatek plicního surfaktantu z jakékoliv příčiny vede k závažnému ventilačnímu selhání, které je u nezralých dětí známé jako syndrom respirační tísně (RDS) nebo syndrom hyalinních membrán (HMD).

RDS je hlavní příčinou akutní mortality a morbidity nezralých dětí a může být příčinou dlouhodobých respiračních a neurologických následků. Curosurf je exogenní surfaktant, který nahrazuje nedostatek endogenního plicního surfaktantu. Aplikuje se do trachey. Povrchově aktivní vlastnosti přípravku umožňují jeho rovnoměrnou distribuci v plicích a rozšíření na rozhraní vzduch-tekutina v alveolech.

Fyziologické a terapeutické účinky Curourfu byly doloženy na různých experimentálních modelech s nedostatkem endogenního surfaktantu. U nezralých králíčích plodů získaných hysterektomií, kterým byl okamžitě aplikován Curosurf, bylo zaznamenáno značné zlepšení plicní expanze. Na nezralých králíčích fětech získaných při hysterektomii a okamžitě utracených podání Curourfu způsobilo signifikantní zlepšení plicní expanze.

Ve studii na nezralých novorozenech králíčích ventilovaných 100% kyslíkem po podání Curourfu došlo ve srovnání s kontrolní skupinou k dramatickému zlepšení dechového objemu a plicní a hrudní poddajnosti. Také u nezralých novorozenech králíčků (kterým byl udržován standardní dechový objem asi 10 ml/kg) byla po léčbě Curosurfem zvýšena plicní compliance na úroveň srovnatelnou s compliance u zralých novorozenech zvířat.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Velké mezinárodní kontrolované a otevřené klinické studie dokumentují terapeutické účinky Curourfu u novorozenců s RDS a předčasně narozených dětí s rizikem RDS.

U předčasně narozených dětí léčených jednou dávkou Curourfu (1,25-2,5 ml/kg, odpovídající 100-200 mg/kg fosfolipidů) se prokázalo rychlé a výrazné zlepšení oxygenace spojené se snížením koncentrace inhalovaného kyslíku ( $FiO_2$ ) a zvýšením  $PaO_2$  a poměru  $PaO_2/FiO_2$  a  $a/APO_2$ ; snížila se mortalita a výskyt závažných plicních komplikací.

Podání druhé nebo třetí dávky 100 mg/kg, jak se zdá, dále snížilo incidenci pneumotoraxu a mortality.

Spontánní klinická studie (NINSAPP) porovnávala podávání Curourfu metodou LISA a standardní metodou (intubace, aplikace a mechanická ventilace) u dvou skupin předčasně narozených novorozenců s RDS a gestačního věku mezi 23 a 27 týdnem (LISA skupina: N=108, kontrolní skupina: N=105). Metoda LISA nevykázala horší výsledky než standardní metoda v primárním cíli studie (přežití bez bronchopulmonální dysplazie v 36. gestačním týdnu). V sekundárním cíli studie byla metoda LISA lepší ve zvýšení přežití bez hlavních

komplikací a snížení četnosti jiných onemocnění spojených s nezralostí. Potřeba umělé plicní ventilace byla významně snížena u metody LISA.

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

U novorozených králíků zůstává Curosurf (s dipalmitoyl-phosphatidylcholinem značeným uhlíkem  $^{14}\text{C}$ ) po intratracheální aplikaci především v plicích s poločasem 67 hodin. Po 48 hodinách od aplikace lze nalézt v séru a jiných orgánech kromě plic pouze stopová množství surfaktantu.

## **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Farmakologické vlastnosti

Endogenní plicní surfaktant snižuje povrchové napětí na přechodu vzduch/tekutina alveolu v průběhu ventilace a stabilizuje alveoly proti kolapsu a v období nízkého transpulmonálního tlaku. Nedostatek plicního surfaktantu u nezralých dětí má za následek syndrom dechové tísně (RDS) charakterizovaný nedostatečnou plicní expanzí, neadekvátní výměnou plynů a postupným kolapsem plic (atelaktáza). Curosurf kompenzuje deficit surfaktantu a obnovuje povrchové napětí plic.

In vitro: Curosurf snižuje minimální povrchové napětí na  $\leq 4\text{mN/m}$  měřeno systémem Wilhelmy Balance. In vivo: v mnoha farmakodynamických studiích Curosurf zlepšuje plicní compliance, výměnu plynů v plicích nebo přežití předčasně narozených králíků.

### **Farmakokinetické vlastnosti**

Curosurf je podáván přímo do cílového orgánu (plic), účinky se objeví na povrchu alveolů. Po jednorázovém endotracheálním podání se v prvních třech hodinách rychle odstraní přibližně 50 % podaného množství Curosurfu značeného uhlíkem  $^{14}\text{C}$  na DPPC (dipalmitoyl-phosphatidyl-cholin), a to jak u dospělých králíků, tak u nově narozených králíků. Za období 24 hodin bylo z plic dospělých králíků odstraněno přibližně 45 % značeného DPPC oproti přibližně 20 % u novorozeného králíka. U novorozeného králíka procházel značený Curosurf z alveolárního prostoru do plicního parenchymu a pak byl vylučován zpět do alveolů, zatímco u dospělých králíků většina DPPC nebyla recyklována. Poločas DPPC v plicích dospělého králíka byl asi 25 hodin ve srovnání s poločasem 67 hodin u novorozených králíků.

U novorozených i dospělých králíků byla koncentrace značeného DPPC v alveolárních makrofázích  $\leq 2\%$  vzhledem k celkovému množství v plicích. Množství značeného DPPC nalezené v séru, játrech, ledvinách a mozku novorozených králíků po 48 hodinách bylo v rozmezí 0,33 % až 0,52 % z celkového množství této látky. O metabolické přeměně proteinů obsažených v surfaktantu nemáme zatím žádné informace. Nebyly provedeny žádné studie farmakokinetiky na lidech, které by charakterizovaly absorpci, biotransformaci nebo exkreci Curosurfu. Pro hodnocení přítomnosti fosfolipidů obsažených v Curosurfu byly provedeny studie na zvířatech. U nezralých králíčích fětů podání Curosurfu způsobilo jasné zlepšení rozvoje plic. U nezralých králíků ventilovaných 100% kyslíkem došlo po podání Curosurfu tracheální kanylou ke zlepšení dechového objemu a plicní compliance v porovnání s kontrolní skupinou zvířat. Léčba nezralých králíků Curosurfem zvýšila při standardizovaném respiračním objemu asi 10 ml/kg tělesné hmotnosti plicní poddajnost na hodnoty srovnatelné se zralými novorozenými zvířaty.

### **Akutní toxicita**

Tracheální podání Curosurfu (200 mg/kg) zdravým (bez deficiencie surfaktantu) potkanům morčatům, psům a králíkům způsobilo občasné respirační symptomy, způsobené pravděpodobně zvýšeným objemem tekutiny aplikované do respiračního traktu. Intraperitoneální podání Curosurfu do dávky 2000 mg/kg způsobilo naježení chlupů a hypoaktivitu u myši a potkanů.

### **Toxicita po opakovaném podání**

Subakutní (14 dnů) toxicita po aplikaci Curosurfu do trachey u psů, králíků a potkanů neprokázala žádný klinický efekt, ani hematologické nebo makroskopické změny. Byly pozorovány pouze respirační nálezy v souvislosti s velkým objemem tekutin podávaného do plic. Po intraperitoneálním podání Curosurfu potkanům v dávce 600 mg/kg po dobu 4 týdnů se objevila mírná až střední reverzibilní vakuolizace centrilobulárních hepatocytů a vakuolární degenerace v játrech. Předpokládá se, že k takovým stavům dochází po vysokých dávkách tuků podaných intraperitoneálně. V místě podání injekce v dávce 600 mg/kg vznikl akutní zánět a fibróza. Po aplikaci dávek do 350 mg/kg nebyly zjištěny žádné lokální ani systémové účinky.

### **Imunogenita**

Studie na zvířatech prokázaly, že po opakované senzitivaci parenterální ani tracheální cestou Curosurf neindukuje žádnou akutní anafylaktickou reakci a po senzitivaci subkutánní cestou nestimuluje specifické protilátky. Výsledky animálních studií jsou v souladu s výsledky v klinických studiích, ve kterých Curosurf neindukoval protilátky, ani nestimuloval vznik imunokomplexů, když byl srovnáván s konvenční terapií u dětí (fingované léčení, tj. odpojení od respirátoru a manuální ventilace po dobu 2 minut).

### **Karcinogenní účinky**

Studie na zjištění karcinogenity nebyly provedeny.

### **Mutagenita**

Mutagenní testy zahrnující Amesův test, vyšetření mutací v genu na V79 buňkách čínského křečka, test chromozomální aberace na ovariálních buňkách čínského křečka, neplánovaná syntéza DNA na buňkách HELA S3 a in vivo mikronukleární test byly negativní.

### **Zhoršení fertility**

Curosurf nebyl testován na reprodukční toxicitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný, voda na injekci.

Hydrogenuhličitan sodný (k úpravě pH)

### **6.2. Inkompatibility**

Nejsou známy.

### **6.3. Doba použitelnosti**

18 měsíců v neporušeném obalu.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním odsátí obsahu lahvičky již nepoužívejte zbylý obsah lahvičky.

Neotevřená nepoužitá lahvička Curosurfu, která byla zahřáta na teplotu těla, může být vrácena v průběhu 24 hodin zpět do chladničky a později znovu použita. Neohřívajte však lahvičku a nevracejte do chladničky více než jednou.

### **6.5. Druh obalu a obsah balení**

Lahvička s odtrhávacím víčkem z bezbarvého skla s pryžovým uzávěrem, hliníkovým krytem a plastovým chráničem, kartonový přířez, krabička. Velikost balení: 2 x 1,5 ml, 1 x 3,0 ml.

### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Lahvičky se před použitím zahřejí na pokojovou teplotu a opatrně se otočí dnem vzhůru a zpět bez třepání, aby vznikla homogenní suspenze. Suspenze se z lahvičky nabírá sterilní jehlou a injekční stříkačkou.

Suspenze se odebírá následujícím způsobem:



- 1/ nalezněte zářez na barevné plastové odklápěcí čepičce
- 2/ odklopte čepičku směrem vzhůru
- 3/ překlopte čepičku spojenou s hliníkovým límcem směrem dolů
- 4/ a 5/ odstraňte celý hliníkový límec odtažením
- 6/ a 7/ odstraňte pryžovou zátku a nasajte obsah

Lahvička je určena k jednorázové aplikaci, proto případný zbytek suspenze musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Chiesi Farmaceutici S.p.A., 26/A Via Palermo, 431 22 Parma, Itálie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

87/699/96-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 11. 1996

Datum posledního prodloužení registrace:

11. 11. 2015

## **DATUM REVIZE TEXTU**

12. 1. 2024