

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Curosurf 80 mg/ml suspenzija za endotraheopulmonalno vkapavanje

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 ml suspenzije za endotraheopulmonalno vkapavanje vsebuje 80 mg poraktanta alfa (fosfolipidne frakcije svinjskih pljuč).

Ena 1,5-ml viala vsebuje 120 mg poraktanta alfa (fosfolipidne frakcije svinjskih pljuč).

Ena 3-ml viala vsebuje 240 mg poraktanta alfa (fosfolipidne frakcije svinjskih pljuč).

6,5 ml suspenzije za endotraheopulmonalno vkapavanje vsebuje več kot 1 mmol (23 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Sterilna bela do kremno-bela suspenzija za endotraheopulmonalno vkapavanje v vialah z enkratnim odmerkom.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje sindroma dihalne stiske (SDS) pri nedonošenčkih.

Profilaktična uporaba pri nedonošenčkih, ki jih ogroža SDS.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Odmerjanje

##### *Rešilno zdravljenje*

Priporočeni začetni odmerek je od 100 do 200 mg/kg (od 1,25 do 2,5 ml/kg) v enkratnem odmerku, čim prej po diagnosticiranju SDS. Če izgleda, da je SDS vzrok trajnega ali slabšajočega se nedonošenčkovega dihalnega stanja, je mogoče v približno 12-urnih presledkih uporabiti dodatne odmerke po 100 mg/kg (1,25 ml/kg) (največji skupni odmerek: od 300 do 400 mg/kg).

##### *Profilaksa*

Čim prej po rojstvu (po možnosti v 15 minutah) je treba uporabiti enkratni odmerek od 100 do 200 mg/kg. Dodatne odmerke po 100 mg/kg je mogoče uporabiti od 6 do 12 ur po prvem odmerku in potem 12 ur pozneje pri nedonošenčkih, ki imajo še naprej znake SDS in so odvisni od ventilatorja – največji skupni odmerek: od 300 do 400 mg/kg.

## Način uporabe

Zdravilo Curosurf smejo vkapavati le osebe, usposobljene in izkušene na področju oskrbe, reanimacije in stabilizacije nedonošenčkov.

Zdravilo Curosurf se vkapava endotraheopulmonalno nedonošenčkom, ki imajo stalno kontrolo srčne frekvence in arterijske koncentracije kisika ali nasičenosti s kisikom, kot je to po navadi mogoče v neonatalnih enotah.

Zdravilo Curosurf je na voljo v vialah, pripravljenih za uporabo, ki jih je treba shranjevati v hladilniku pri temperaturi od +2 do +8 °C. Viale je treba pred uporabo ogreti na sobno temperaturo, npr. z nekajminutnim držanjem v roki in previdnim nekajkratnim obračanjem gor in dol brez stresanja, tako da je suspenzija za endotraheopulmonalno vkapavanje enakomerna.

Suspenzijo za endotraheopulmonalno vkapavanje je treba iz vial potegniti s sterilno iglo in brizgo – upoštevajte navodila, opisana v poglavju 6.6.

Zdravilo Curosurf je mogoče uporabiti:

a. Z odključitvijo nedonošenčka z ventilatorja

Nedonošenčka je treba prehodno odključiti z ventilatorja in mu vkapati od 1,25 do 2,5 ml/kg (od 100 do 200 mg/kg) suspenzije za endotraheopulmonalno vkapavanje v enem bolusu, neposredno v spodnji del sapnika po endotrahealni cevki. Opraviti je treba približno enominutno predihavanje z dihalnim balonom in nato nedonošenčka znova priključiti na ventilator z enakimi nastavitvami kot pred uporabo zdravila. Nadaljnje odmerke (1,25 ml/kg), ki so morda potrebni, je mogoče vkapati enako.

b. Brez odključitve nedonošenčka z ventilatorja

Vkapati je treba od 1,25 do 2,5 ml/kg (od 100 do 200 mg/kg) suspenzije za endotraheopulmonalno vkapavanje v enem bolusu, neposredno v spodnji del sapnika, in sicer z vstavitvijo katetra skozi sukcijski nastavek in v endotrahealno cevko.

Nadaljnje odmerke (1,25 ml/kg), ki so morda potrebni, je mogoče vkapati enako.

c. Z vkapavanjem po endotrahealni cevki v porodni sobi še pred začetkom mehanične ventilacije

V tem primeru je treba uporabiti postopek predihavanja z balonom, možnost je ekstubacija na CPAP, bodisi v porodni sobi bodisi pozneje ob sprejemu v neonatalno enoto (INSURE – INTubacija SURfaktant Ekstubacija).

d. Manj invazivno dajanje surfaktanta po tankem katetru (LISA)

Druga možnost dajanja zdravila Curosurf nedonošenčkom, ki spontano dihajo, je postopek manj invazivnega dajanja surfaktanta (LISA – *Less Invasive Surfactant Administration*) po tankem katetru. Odmerki so enaki, kot so navedeni v točkah a, b in c. V sapnik dojenčka na CPAP je treba vstaviti kateter majhnega premera, zagotoviti neprekinjeno spontano dihanje in neposredno prikazati glasilke z laringoskopijo. Zdravilo Curosurf je treba vnesti v enkratnem bolusu v času od 0,5 do 3 minute. Po vnosu zdravila Curosurf je treba sondo takoj odstraniti. Med celotnim postopkom se mora nadaljevati zdravljenje s CPAP.

Za dajanje surfaktanta je treba uporabiti tanke katetre, označene s CE, za ta namen uporabe.

## Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic in jeter

Varnosti in učinkovitosti zdravila Curosurf pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso ocenjevali.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Curosurf mora biti nedonošenčkovo splošno stanje stabilizirano. Priporočljivo je tudi odpraviti acidozo, hipotenzijo, anemijo, hipoglikemijo in hipotermijo.

V primeru refluksa je treba vkapavanje zdravila Curosurf ustaviti in, če je treba, povečati največji inspiracijski tlak na ventilatorju za toliko časa, da je endotrahealni tubus izčiščen.

Če se nedonošenčkova ventilacija med vkapavanjem zdravila ali kmalu potem izrazito poslabša, je vzrok lahko zamašitev endotrahealnega tubusa s sluzjo, zlasti če je bila pljučna sekrecija pred vkapavanjem zdravila obilna. Sukcija pred vkapavanjem zdravila lahko zmanjša verjetnost zamašitve endotrahealnega tubusa s sluzjo. Če obstaja sum na zaporo endotrahealnega tubusa in sukcija zapore ne odpravi, je treba endotrahealni tubus nemudoma zamenjati.

Vendar trahealnih izločkov ni priporočljivo aspirirati vsaj 6 ur po uporabi zdravila, razen v primeru smrtno nevarnega stanja.

Če pride do bradikardije, hipotenzije in zmanjšanja saturacije s kisikom (glejte poglavje 4.8), je treba vkapavanje zdravila Curosurf ustaviti in uporabiti ustrezne ukrepe za normalizacijo srčne frekvence. Po stabilizaciji je zdravljenje nedonošenčka mogoče nadaljevati ob ustreznem spremljanju vitalnih znakov.

Po uporabi zdravila Curosurf se lahko pljučna podajnost (širjenje prsnega koša) in oksigenacija hitro izboljšata – to zahteva takojšnjo prilagoditev nastavitve ventilatorja.

Izboljšanje alveolarne izmenjave plinov lahko povzroči hitro povečanje arterijske koncentracije kisika, zato je treba koncentracijo vdihanega kisika hitro prilagoditi, da bi preprečili hiperoksijo. Za vzdrževanje ustrezne oksigenacije krvi je poleg rednih plinskih analiz krvi priporočljivo tudi stalno transkutano spremljanje PaO<sub>2</sub> ali saturacije kisika.

Za nadaljevanje zdravljenja je mogoče uporabiti nosni stalni pozitivni tlak v dihalih (*nasal continuous positive airway pressure*, nCPAP), vendar le v enotah, ki so opremljene za izvajanje te metode.

Nedonošenčke, ki se zdravijo s surfaktantom, je treba natančno kontrolirati glede znakov okužbe. Nedonošenček mora ob prvih znakih okužbe nemudoma prejeti ustrezno antibiotično zdravljenje.

V primeru nezadostnega odziva na zdravilo Curosurf ali hitre ponovitve težav je pred uporabo naslednjega odmerka priporočljivo oceniti, ali ni kakšnih drugih zapletov nedozorelosti, npr. persistentnega arterioznega duktusa ali drugih pljučnih bolezni, npr. pljučnice.

Nedonošenčki, rojeni po zelo dolgotrajni razpoki jajčnih ovojev (več kot 3 tedne), imajo lahko določeno stopnjo pljučne hipoplazije in lahko nimajo optimalnega odziva na eksogeni surfaktant.

Pričakovati je mogoče, da uporaba surfaktanta zmanjša izrazitost SDS. Ni pa mogoče pričakovati, da bi povsem odpravila umrljivost in obolevnost, ki sta povezani s prezgodnjim rojstvom, ker imajo lahko nedonošenčki še druge zaplete, povezane z nezrelostjo. Po uporabi zdravila Curosurf so zabeležili prehodno depresijo možganske električne aktivnosti, ki je trajala od 2 do 10 minut. To so opazili samo v eni študiji in vpliv tega ni jasen.

V primeru uporabe zdravila Curosurf po postopku LISA so poročali o večji pogostnosti bradikardije, apneje in zmanjšane saturacije s kisikom. Ti učinki so na splošno kratkotrajni, brez posledic med dajanjem in jih je zlahka mogoče obvladati. Če ti učinki postanejo resni, je treba zdravljenje s surfaktantom prekiniti in zdraviti zaplete.

Profilakso s surfaktantom je dovoljeno izvajati le tam, kjer je na voljo ustrezno opremljena porodna soba in upoštevaje naslednja priporočila:

- Profilakso (v 15 minutah po rojstvu) morajo prejeti skoraj vsi otroci z gestacijsko starostjo manj kot 27 tednov.
- O profilaksi je treba razmisliti pri otrocih z gestacijsko starostjo več kot 26, a manj kot 30 tednov, če je v porodni sobi potrebna intubacija ali če mati pred porodom ni prejela kortikosteroidov.
- Če so bili pred porodom uporabljeni kortikosteroidi, je treba surfaktant uporabiti le, če se pojavi SDS.
- Upoštevaje druge dejavnike tveganja je profilaksa priporočljiva tudi pri nedonošenčkih, pri katerih je prisotno kaj od naslednjega: perinatalna asfiksija, sladkorna bolezen pri materi, multipla nosečnost, moški spol, družinska anamneza SDS ali carski rez.

Pri vseh drugih nedonošenčkih je surfaktant priporočljivo uporabiti po metodi zgodnjega rešilnega zdravila ali selektivni metodi.

O drugih začetnih odmerkih, razen 100 ali 200 mg/kg, pogostejšem odmerjanju kot na 12 ur in uporabi zdravila Curosurf, ki se začne več kot 15 ur po ugotovitvi SDS, ni informacij.

Uporaba zdravila Curosurf ni raziskana pri nedonošenčkih s hudo hipotenzijo.

Pri uporabi odmerkov, enakih oziroma večjih od 6,5 ml, je treba upoštevati, da zdravilo vsebuje več kot 1 mmol (23 mg) natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Podatek ni potreben.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Podatek ni potreben.

#### 4.8 Neželeni učinki

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, zabeleženi med zdravljenjem v kliničnih preskušanjih, skupaj z neželenimi učinki, ugotovljenimi med obdobjem trženja zdravila. Navedeni so po organskih sistemih (označenih s prednostnim izrazom po MedDRA) in naslednjih kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni možno oceniti).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	Sepsa	Občasno
Bolezni živčevja	Intrakranialna krvavitev	Občasno
Srčne bolezni	Bradikardija	Redko
Žilne bolezni	Hipotenzija	Redko
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Bronhopulmonalna displazija	Redko
	Pnevmotoraks	Občasno
	Pljučna krvavitev	Redko
	Hiperoksija	Neznana pogostnost
	Neonatalna cianoza	Neznana pogostnost
Preiskave	Apneja	Neznana pogostnost
	Zmanjšano nasičenje s kisikom	Redko
	Nenormalen elektroencefalogram	Neznana pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Zaplet endotrahealne intubacije	Neznana pogostnost

Zaradi nedozorelosti nedonošenčkov se lahko pojavita apneja in sepsa.

Pojav intrakranialnih krvavitev po uporabi zdravila Curosurf je bil povezan z zmanjšanjem povprečnega arterijskega krvnega tlaka in zgodnjimi vrhovi arterijske oksigenacije ( $\text{PaO}_2$ ). Priporočljivo je preprečiti visoke vrhove  $\text{PaO}_2$  s prilagoditvijo ventilatorja takoj po uporabi zdravila.

V dosedanjih kliničnih študijah je bila pri nedonošenčkih, zdravljenih z zdravilom Curosurf (tako kot tudi pri drugih surfaktantih), opisana zmerna tendenca k večji incidenci perzistentnega duktusa arteriozusa.

Zabeležili so nastajanje protiteles proti beljakovinskim sestavinam zdravila Curosurf, vendar je njihov klinični pomen neznan.

Nedonošenčki imajo razmeroma veliko incidenco možganskih krvavitev in možganske ishemije, opisanih kot periventrikularna levkomalacija in hemodinamske nepravilnosti, npr. perzistentni duktus arteriozus in ohranjen fetalni obtok, kljub zagotavljeni intenzivni negi. Pri takšnih nedonošenčkih obstaja tudi veliko tveganje za okužbe, npr. pljučnice in bakteriemije (ali septikemije). V perinatalnem obdobju se lahko pojavijo konvulzije. Pri nedonošenčkih se pogosto pojavijo tudi hematološke in elektrolitske motnje, ki jih lahko poslabšata huda bolezen in mehanična ventilacija. Za popolno sliko zapletov nedonošenosti se lahko pojavijo naslednje motnje, neposredno povezane z izrazitostjo bolezni in uporabo mehanične ventilacije, potrebne za reoksigencijo: pnevmotoraks, intersticijski pljučni emfizem in pljučna krvavitev. Dolgotrajna uporaba velike koncentracije kisika in mehanična ventilacija sta povezani s pojavom bronhopulmonalne displazije in retinopatije nedonošenčkov.

#### Postopek LISA

V kliničnih preskušanjih so bili nekateri prehodni in blagi neželeni učinki (ki so bili med dajanjem brez posledic) pogostejši v skupinah, obravnavanih s postopkom LISA, kot v kontrolnih skupinah s standardnim zdravljenjem. To še zlasti velja za desaturacijo s kisikom (57,4 % skupina z LISA in 26,6 % standardna skupina), apnejo (21,8 % in 12,8 %), bradikardijo (11,9 % in 2,8 %), peno na ustih (21,8 % in 2,8 %), kašelj (7,9 % in 0,9 %), dušenje (6,9 % in 1,8 %) ter kihanje (5 % in 0 %). To razliko med skupinama bi bilo mogoče pojasniti z manj pogosto uporabo sedacije v skupinah, obravnavanih po postopku LISA, kot v skupinah s standardnim zdravljenjem.

Večina teh učinkov je bila lahko obvladljiva.

Med spontanim primerjalnim kliničnim preskušanjem (NINSAPP) so poročali o primerih nekrotizirajočega enterokolitisa, ki je zahteval operacijo (8,4 % v skupini, obravnavani po postopku LISA, in 3,8 % v skupini s standardnim dajanjem – intubacijo/mehanično ventilacijo), ter fokalne intestinalne perforacije, ki je zahtevala operacijo (11,2 % v skupini, obravnavani po postopku LISA, in 10,6 % v standardni skupini), a med skupinama ni bilo statistično značilne razlike. Ta učinka sta lahko ali zapleta nedonošenosti ali posledica drugih zdravil oz. zdravljenj, uporabljenih pri teh nedonošenčkih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Po uporabi zdravila Curosurf niso opisani primeri prevelikega odmerjanja. V malo verjetnem primeru naključnega prevelikega odmerjanja je treba uporabiti naslednje ukrepe, a le če obstajajo jasni klinični učinki na nedonošenčkovo respiracijo, ventilacijo ali oksigenacijo: aspirirati je treba toliko suspenzije za endotraheopulmonalno vkapavanje, kot je le mogoče, nedonošenčku pa je treba zagotoviti podporno zdravljenje, pri čemer je treba posebno pozornost nameniti ravnovesju tekočin in elektrolitov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje bolezni dihal, površinsko aktivne snovi v pljučnih mešičkih (surfaktanti), oznaka ATC: R07AA02.

Zdravilo Curosurf je naravna površinsko aktivna snov, pridobljena iz svinjskih pljuč. Vsebuje skoraj izključno fosfolipide, zlasti fosfatidilholin (približno 70 % celotne vsebnosti fosfolipidov) in približno 1% specifičnih nizkomolekularnih hidrofobnih beljakovin SP-B in SP-C.

Površinsko aktivna snov v pljučnih mešičkih je sestavljena v glavnem iz fosfolipidov in specifičnih beljakovin. Prekriva notranjo površino alveolov; njena glavna naloga je zniževanje površinske napetosti v pljučih.

Znižanje površinske napetosti je bistveno za stabilizacijo alveolov in za preprečitev njihovega kolapsa ob koncu izdiha, tako da se skozi celotni cikel ventilacije ohrani ustrezna izmenjava plinov.

Ne glede na vzrok, pomanjkanje površinsko aktivne snovi v pljučnih mešičkih pri nedonošenčkih povzroči hudo respiratorno insuficienco, znano pod imenom sindrom dihalne stiske (SDS) ali bolezen hialinih membran. SDS je glavni vzrok akutne umrljivosti in akutne obolevnosti nedonošenčkov in je morda odgovoren tudi za dolgotrajne dihalne in nevrološke posledice.

Zdravilo Curosurf kot eksogena površinsko aktivna snov pri intratrahealni uporabi nadomesti pomanjkanje endogene površinsko aktivne snovi v pljučnih mešičkih.

Lastnosti zdravila Curosurf kot površinsko aktivne snovi omogočajo njegovo enakomerno porazdelitev v pljučih in razporeditev na površinah, kjer se v alveolih stikata zrak in tekočina. Fiziološki in terapevtski učinki zdravila Curosurf pri pomanjkanju površinsko aktivne snovi v pljučnih mešičkih so obširno dokumentirani v različnih živalskih modelih.

Pri nezrelih kunčjih fetusih, dobljenih s histerektomijo in nemudoma žrtvovanih, je aplikacija zdravila Curosurf občutno izboljšala širjenje pljuč.

Pri nedonošenih novoskotenih kuncih, ventiliranih s 100% kisikom, so po uporabi zdravila Curosurf po trahealni kanili v primerjavi s kontrolnimi živalmi ugotovili izrazito izboljšanje dihalnega volumna in podajnosti pljuč ter prsnega koša.

Prav tako se je ob vzdrževanju dihalnega volumna približno 10 ml/kg povečala podajnost pljuč in prsnega koša na raven, podobno tisti pri dozorelih novoskotenih živalih.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Velika mednarodna (odprta in kontrolirana) klinična preskušanja so pokazala terapevtske učinke zdravila Curosurf pri nedonošenčkih s SDS in nedonošenčkih, ki jih je ogrožal SDS.

Pri nedonošenčkih, zdravljenih z enim samim odmerkom zdravila Curosurf (od 1,25 do 2,5 ml/kg, kar ustreza od 100 do 200 mg/kg fosfolipidov), so ugotovili zelo hitro in izrazito izboljšanje oksigenacije, zmanjšanje koncentracije vdihanega kisika (FiO<sub>2</sub>) ter povečanje PaO<sub>2</sub> in razmerij PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in a/APO<sub>2</sub>. Zmanjšala sta se tudi delež umrljivosti in incidenca izrazitejših pljučnih zapletov.

Kaže, da uporaba drugega ali tretjega odmerka 100 mg/kg dodatno zmanjša incidenco pnevmotoraksa in umrljivost.

V spontanem kliničnem preskušanju (NINSAPP) so primerjali dajanje zdravila Curosurf po postopku LISA in po standardnem postopku (intubacija, dajanje zdravila in mehanična ventilacija) v dveh skupinah nedonošenčkov s sindromom dihalne stiske in gestacijsko starostjo med 23 in 27 tedni (skupina, obravnavana po postopku LISA: N = 108, kontrolna skupina: N = 105). Postopek LISA ni bil inferioren standardnemu postopku, kar zadeva primarni opazovani dogodek (preživetje brez bronhopulmonalne displazije pri 36 tednih gestacijske starosti). Kar zadeva sekundarni opazovani dogodek, je postopek LISA superiorno izboljšal preživetje brez pomembnih zapletov in zmanjšal pogostnost drugih bolezenskih stanj, povezanih z nedonošenostjo. Potreba po mehanični ventilaciji se je s postopkom LISA značilno zmanjšala.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Zdravilo Curosurf je treba vkapavati neposredno v ciljni organ – pljuča, kjer biofizikalno deluje na površini alveolov. Pri človeku ni bilo farmakokinetičnih študij za opredelitev absorpcije, biotransformacije in izločanja zdravila Curosurf. Predkliničnih študij za oceno porazdelitve fosfolipidov zdravila Curosurf ni bilo.

Zdravilo Curosurf se po intratrahealni uporabi v glavnem zadrži v pljučih. Pri novorojenih kuncih je bil razpolovni čas s  $^{14}\text{C}$  označenega dipalmitoil-fosfatidilholina ( $^{14}\text{C}$ -DPPC) 67 ur. Količina  $^{14}\text{C}$ -DPPC v serumu, jetrih, ledvicah in možganih novorojenih kuncev je bila 48 ur po uporabi od 0,33 do 0,52 % celotne ugotovljene.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študije akutne toksičnosti pri različnih živalskih vrstah, v katerih so zdravilo uporabili intraperitonealno in intratrahealno, niso odkrile znakov pljučne ali sistemske toksičnosti in tudi ne umrljivosti.

Študije subakutne toksičnosti ob intratrahealni uporabi pri psih, kuncih in podganah (14 dni) niso pokazale ne kliničnih učinkov ali hematoloških sprememb ne makroskopskih odklonov, povezanih z zdravljenjem. Poleg tega zdravilo Curosurf, ki so ga pri podganah 4 tedne uporabljali intraperitonealno, ni pokazalo nobenih znakov neposredne toksičnosti.

Zdravilo Curosurf, uporabljeno parenteralno pri budrah, ni izzvalo aktivnih anafilaktičnih reakcij in ni stimuliralo tvorbe protiteles, ki bi jih bilo mogoče dokazati s pasivno kožno anafilaktično reakcijo. Po intratrahealni uporabi niso opazili anafilaktičnih reakcij. Poleg tega tudi ni znakov, da bi imelo zdravilo potencial za dermalno senzibilizacijo (Magnussonov in Kligmanov test).

Zdravilo Curosurf ni pokazalo znakov mutagenega ali klastogenega delovanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
voda za injekcije  
natrijev bikarbonat (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev. Rok uporabnosti velja za neodprto in pravilno shranjeno zdravilo.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neodprte in neuporabljene vialo zdravila Curosurf, ogrejte na sobno temperaturo, je mogoče v 24 urah vrniti nazaj v hladilnik za prihodnjo uporabo.

Zdravila se ne sme ogreti na sobno temperaturo in vrniti v hladilnik več kot enkrat.



## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viale z enkratnim odmerkom, izdelane iz prozornega, brezbarvnega stekla, hidrolitske odpornosti tipa I, z zaporko iz plastike in aluminija ter zamaškom iz klorobutilne gume.

Pakiranja:

- škatla z eno ali z dvema vialama po 1,5 ml suspenzije za endotraheopulmonalno vkapavanje;
- škatla z eno vialo po 3 ml suspenzije za endotraheopulmonalno vkapavanje.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pred uporabo je treba vialo ogreti na sobno temperaturo in jo previdno, brez stresanja, obračati gor in dol, da je suspenzija za endotraheopulmonalno vkapavanje homogena. Suspenzijo za endotraheopulmonalno vkapavanje je treba iz viale potegniti s sterilno iglo in brizgo.

Ko boste potegnili suspenzijo za endotraheopulmonalno vkapavanje iz viale, natančno upoštevajte spodnja navodila:

- 1) Poiščite dvižni del na obarvanem plastičnem pokrovčku.
- 2) Dvignite ta del in ga potegnite navzgor.
- 3) Potegnite plastični pokrovček z aluminijem delom navzdol.
- 4) in 5) Odstranite celotni obroček tako, da snamete aluminijasti ovoj.
- 6) in 7) Odstranite gumijasto zaporko, da boste iz viale vzeli njeno vsebino.

Samo za enkratno uporabo. Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavržite. Neporabljenih ostankov ne shranjujte za poznejšo uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010 Dunaj, Avstrija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/01/00431/001-003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja: 22. 01. 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 09. 2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21. 3. 2019