

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CUROSURF 120 mg suspensión para instilación endotraqueopulmonar.

CUROSURF 240 mg suspensión para instilación endotraqueopulmonar.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CUROSURF 120. Un vial de 1,5 ml contiene:

Surfactante pulmonar porcino: 120 mg.

CUROSURF 240. Un vial de 3,0 ml contiene:

Surfactante pulmonar porcino: 240 mg.

Composición por ml de suspensión: 80 mg/ml de fracción fosfolípida del pulmón porcino, equivalentes a 74 mg/ml de fosfolípidos totales y 0,9 mg/ml de proteínas hidrófobas de bajo peso molecular.

CUROSURF es un surfactante natural, preparado a partir de pulmón porcino, que contiene casi exclusivamente lípidos polares, en particular fosfatidilcolina (alrededor del 70% del contenido total de fosfolípidos) y cerca de un 1% de proteínas hidrófobas específicas de bajo peso molecular, la SP-B y SP-C.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para instilación endotraqueopulmonar.

Un vial monodosis contiene una suspensión estéril de color blanco a amarillento para uso endotraqueopulmonar.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de niños recién nacidos con síndrome de distrés respiratorio (SDR).

Uso profiláctico en niños prematuros con una edad gestacional menor de 30 semanas, con riesgo de SDR o con evidencia de déficit de surfactante.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento

Curosurf debe instilarse por vía intratraqueal, a dosis de 200 mg/kg, que puede administrarse en forma de dosis única, o bien repartida en 2 dosis de 100 mg/kg, la primera de las cuales debe administrarse inmediatamente y la segunda, al cabo de unas 12 horas. En caso de que las

condiciones clínicas continuasen siendo críticas (cociente a/A $PO_2 < 0,22$), podría administrarse una dosis adicional de 100 mg/kg, tras un intervalo de aproximadamente 12 horas.

Es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible, una vez realizado el diagnóstico de SDR.

Profilaxis

Debe administrarse una dosis única de 100-200 mg/kg lo antes posible después del nacimiento (preferentemente dentro de los primeros 15 minutos). Puede darse una dosis adicional de 100 mg/kg a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego 12 horas más tarde, en los neonatos que tengan signos persistentes de SDR y sigan requiriendo ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Los niños no deben ser intubados únicamente para la administración profiláctica de surfactante.

Forma de administración

CUROSURF debe ser solo administrado por personal entrenado y con experiencia en el cuidado, reanimación y estabilización de recién nacidos pretérmino.

CUROSURF se administra vía endotraqueopulmonar en niños cuyo ritmo cardiaco y su concentración arterial de oxígeno o saturación de oxígeno están siendo monitorizadas, como se realiza habitualmente en las unidades de neonatología.

CUROSURF se presenta en viales listos para ser usados que deben conservarse en nevera, entre +2 y + 8°C. Antes de su utilización, el vial debe calentarse a temperatura ambiente, por ejemplo sujetándolo entre las manos durante unos minutos, e invertirse suavemente varias veces, sin agitar, hasta obtener una suspensión uniforme.

La suspensión debe extraerse del vial mediante una aguja y una jeringa estéril siguiendo las instrucciones descritas en la sección 6.6.

CUROSURF puede ser administrado:

- a. Desconectando al niño de la ventilación asistida
Desconectar al niño momentáneamente de la ventilación asistida y administrar 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de la suspensión, como un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea a través del tubo endotraqueal. Mantener aproximadamente durante un minuto ventilación asistida con ambú y luego conectar de nuevo al niño a la ventilación asistida en las mismas condiciones que antes de la administración. Si se necesitan más dosis (1,25 ml/kg) pueden ser administradas de la misma manera;
o
- b. Sin desconectar al niño de la ventilación asistida
Administrar 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de la suspensión, como un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea mediante el paso de un catéter a través del puerto de succión y dentro del tubo endotraqueal. Si se necesitan más dosis (1,25 ml/kg) (1,25 ml/kg igual a 100 mg/kg) pueden ser administradas de la misma manera;
- c. Intubación SURfactante Extubación – INSURE
Hay una tercera opción de administración, a través de intubación del recién nacido para administrar el surfactante. Las dosis son las mismas que las indicadas en los apartados a. y b. En este caso se usa una técnica de intubación-extubación y tras la administración del

surfactante y extubación, se puede aplicar CPAP nasal (Continuous Positive Airway Pressure = Presión Positiva Continua en la vía Aérea).

- d. Administración Menos Invasiva del Surfactante mediante un catéter fino (LISA por su acrónimo en inglés Less Invasive Surfactant Administration).

Alternativamente, en niños prematuros que respiran espontáneamente Curosurf puede administrarse a través de la técnica de Administración Menos Invasiva del Surfactante (LISA) usando un catéter fino. Las dosis son las mismas que las indicadas en las modalidades de administración mencionadas en los apartados a., b. y c. Un catéter de diámetro pequeño se coloca en la tráquea de los niños en CPAP, asegurando la respiración continua espontánea, con visualización directa de las cuerdas vocales por laringoscopia. Curosurf se instila en un bolo único durante 0,5-3 minutos. Tras la instilación de Curosurf, el tubo se retira inmediatamente. El tratamiento CPAP debe mantenerse durante todo el proceso.

Para la administración del surfactante se debe utilizar un catéter fino con marcado CE para este uso concreto.

Se recomienda controlar frecuentemente los gases en sangre sea cual sea la técnica de administración usada ya que, tras la administración, generalmente se observa un inmediato incremento en la PaO₂ o en la saturación de oxígeno.

Es conveniente monitorizar continuamente la PO₂ transcutáneo o la saturación de oxígeno para evitar hiperoxia.

Población especial

Insuficiencia renal o hepática

La seguridad y eficacia de CUROSURF en pacientes con insuficiencia renal o hepática no ha sido evaluada.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciarse el tratamiento con CUROSURF, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido. También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.

En el caso de reflujo, se debe discontinuar la administración de CUROSURF, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que aparezca claridad en el tubo endotraqueal.

Los niños cuya respiración se vuelve considerablemente insuficiente durante o inmediatamente después de la administración pueden tener moco obstruyendo el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco. La succión antes de la administración puede reducir la probabilidad de que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha obstrucción del tubo endotraqueal, y la succión es insuficiente para la limpieza de la obstrucción, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten riesgo vital.

En el caso de que ocurran episodios de bradicardia, hipotensión, y reducción de la saturación de oxígeno (ver sección 4.8) se paralizará la administración de CUROSURF y se considerarán y aplicarán medidas para normalizar el ritmo cardíaco. Tras la estabilización, el niño puede ser tratado con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración de CUROSURF, la distensibilidad pulmonar (expansión de los pulmones) y la oxigenación pueden mejorar rápidamente, por lo tanto se requiere un rápido ajuste de las condiciones del respirador.

La mejora del intercambio del gas alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial: por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar hiperoxia. Con el objeto de mantener unos niveles adecuados de oxígeno en sangre, además de un análisis sangre-gas periódico, también se deberá tener en cuenta continua monitorización transcutánea de PaO₂ o saturación de oxígeno.

La presión positiva continua en la vía nasal (nCPAP) puede ser usada como continuación del tratamiento, pero solo en unidades equipadas para llevar a cabo esta técnica.

Los niños tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a signos de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe dar terapia antibiótica adecuada.

En casos de respuesta no-satisfactoria al tratamiento con CUROSURF o rápida recaída, es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como ductus arterioso permeable u otros problemas pulmonares como neumonía antes de la administración de la siguiente dosis.

Los niños nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de 3 semanas) pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Se espera que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los niños prematuros tienen otras complicaciones asociadas con su inmadurez. Tras la administración de CUROSURF, se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral, de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio por lo que su impacto no está claro.

Cuando CUROSURF se administra a través de la técnica LISA, se ha notificado un incremento en la frecuencia de bradicardia, apnea y saturación de oxígeno reducida. Estos eventos son generalmente de duración corta, sin consecuencias durante la administración y fácilmente tratables. Si estos eventos se consideraran graves, pare el tratamiento con el surfactante y trate las complicaciones.

No hay información disponible de los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, dosificadas más frecuentemente cada 12 horas, o administración de CUROSURF iniciada más tarde de 15 horas tras el diagnóstico de SDR.

La administración de CUROSURF en recién nacidos pretérmino con hipotensión grave no ha sido estudiada.

Advertencias sobre excipientes:

Ambos medicamentos contienen menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No procede.

Embarazo

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla inferior según la Clasificación por Órganos y Sistemas (mostradas con los términos preferidos por MedDRA) y por intervalos de frecuencias según las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sepsis	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Displasia broncopulmonar	Rara
	Pneumotórax	Poco frecuente
	Hemorragia pulmonar	Rara
	Hiperoxia	No conocida
	Cianosis neonatal	No conocida
Exploraciones complementarias	Apnea	No conocida
	Reducción de la saturación de oxígeno	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Electroencefalograma anormal	No conocida
	Complicación de intubación endotraqueal	No conocida

La apnea, la sepsis y la bradicardia pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los neonatos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de CUROSURF se ha relacionado con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO_2). Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO_2 .

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en niños tratados con CUROSURF se ha demostrado una ligera tendencia hacia un aumento en la incidencia de ductus arterioso permeable. Este fenómeno es atribuido a cambios hemodinámicos inducidos por la rápida expansión de los pulmones con la administración de surfactante.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra las proteínas que componen CUROSURF, pero sin evidencia de relevancia clínica.

Los recién nacidos pretérmino tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas como ductus arterioso permeable y persistente de circulación fetal a pesar de los cuidados intensivos. Estos niños corren también

un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteremia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden ocurrir convulsiones.

Los niños pretérmino comúnmente desarrollan trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedad grave y la ventilación mecánica.

Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con enfermedad grave y el uso de ventilación mecánica, necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar.

Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

Técnica LISA

En ensayos clínicos, algunos efectos adversos transitorios y leves, sin consecuencias durante la administración, fueron más frecuentes en los grupos con técnica LISA que en los grupos control con tratamiento estándar; en particular: desaturación de oxígeno (57,4% grupo LISA vs 26,6% grupo estándar), apnea (21,8% vs 12,8%), bradicardia (11,9% vs 2,8%), espuma por la boca (21,8% vs 2,8%), tos (7,9% vs 0,9%), asfixia (6,9% vs 1,8%) y estornudos (5% vs 0). Estas diferencias entre los dos grupos pueden ser justificadas por una frecuencia menor en el uso de sedación en los pacientes del grupo LISA vs. el tratamiento estándar. La mayoría de estos eventos fueron fácilmente manejables.

Durante un ensayo clínico comparativo espontáneo (NINSAPP) se notificaron algunos casos de enterocolitis necrotizante que requirieron cirugía (8,4% en el grupo del método LISA y 3,8% en el grupo de administración estándar-intubación/MV) y perforación intestinal focal que requirió cirugía (11,2% en el grupo LISA y 10,6% en el grupo estándar), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Estos eventos pudieron ser complicaciones de la prematuridad o consecuencia de otros tratamientos usados en estos niños prematuros.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis tras la administración de CUROSURF. De todas formas, en el caso improbable de una sobredosificación accidental, y sólo en caso de claros efectos clínicos sobre la respiración, ventilación u oxigenación del neonato, debe aspirarse la mayor cantidad posible de suspensión y administrar tratamiento de soporte, con atención especial al equilibrio hidroelectrolítico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del aparato respiratorio, surfactantes pulmonares, código ATC: R07AA02 “Fosfolípidos naturales”.

El surfactante pulmonar es una mezcla de sustancias, principalmente fosfolípidos y proteínas específicas, que tapizan la superficie interna de los alveolos y son capaces de disminuir la tensión superficial.

Este efecto es esencial para estabilizar los alveolos, y para evitar su colapso al final de la espiración, de modo que se mantenga un intercambio de gases adecuado en el ciclo respiratorio.

El déficit de surfactante pulmonar, cualquiera que sea su causa, da lugar a una insuficiencia respiratoria grave, que en los niños prematuros se denomina síndrome de distrés respiratorio (SDR) o enfermedad de la membrana hialina (HMD, por sus siglas en inglés). El SDR es la mayor causa de mortalidad y morbilidad agudas en niños pretérmino y puede originar secuelas respiratorias y neurológicas a largo plazo.

CUROSURF se desarrolló para suplir este déficit de surfactante pulmonar endógeno, mediante la administración de surfactante exógeno intratraqueal.

Las propiedades de superficie de CUROSURF favorecen su distribución uniforme en los pulmones y su difusión en las interfases aire-líquido de los alveolos. Los efectos fisiológicos y terapéuticos de CUROSURF en el déficit de surfactante se han documentado ampliamente en varios modelos animales.

En fetos de conejo inmaduros obtenidos por histerectomía e inmediatamente sacrificados al nacer, la administración de CUROSURF provocó una mejoría considerable de la expansión pulmonar.

En conejos recién nacidos prematuros ventilados con oxígeno al 100%, se produjo una extraordinaria mejoría del volumen corriente y de la distensibilidad toraco-pulmonar, respecto a los animales control, tras la administración de CUROSURF mediante una cánula traqueal.

También en conejos recién nacidos prematuros, el tratamiento con CUROSURF (manteniendo un volumen corriente estandarizado de unos 10 ml/kg) aumentó la distensibilidad del sistema toraco-pulmonar hasta un nivel similar al de los animales recién nacidos maduros.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos internacionales, ambos abiertos y controlados, han demostrado los efectos terapéuticos de CUROSURF en recién nacidos con SDR y prematuros con riesgo de SDR.

Recién nacidos prematuros tratados con una dosis única de CUROSURF (1,25-2,5 ml/kg correspondientes a 100-200 mg/kg de fosfolípidos) mostraron una rápida mejora en la oxigenación con reducción de la concentración de oxígeno inhalado (FiO_2) e incremento en los ratios PaO_2/FiO_2 y a/APO_2 ; además también se demostró la reducción de la tasa de mortalidad y de la incidencia de complicaciones pulmonares.

La administración de una segunda y tercera dosis de 100 mg/kg parece reducir aún más la incidencia de pneumotórax y la mortalidad.

Un ensayo clínico espontáneo (NINSAPP) ha comparado la administración de CUROSURF con la técnica LISA y con la estándar (intubación, administración y ventilación mecánica) en dos grupos de recién nacidos pretérmino con SDR y edad gestacional entre 23 y 27 semanas (grupo LISA: N.108, grupo control: N.105). La técnica LISA no fue inferior a la estándar en el objetivo primario (supervivencia sin displasia broncopulmonar a las 36 semanas gestacionales). En los objetivos secundarios LISA fue superior en incrementar la supervivencia sin complicaciones mayores y en reducir la frecuencia de otras morbilidades asociadas con la prematuridad. La necesidad de ventilación mecánica se redujo significativamente con LISA.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

CUROSURF permanece fundamentalmente en los pulmones tras su administración intratraqueal; la vida media de la dipalmitoilfosfatidilcolina marcada con C^{14} es de 67 horas en conejos recién nacidos. En el suero y en órganos distintos del pulmón, sólo pueden detectarse trazas de lípidos del surfactante, a las 48 horas de la administración.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad aguda, realizados en distintas especies animales por vía intraperitoneal e intratraqueal, no mostraron signos de toxicidad pulmonar o sistémica ni mortalidad. El estudio de toxicidad subaguda por vía intratraqueal en el perro, conejo y rata (14 días) no mostró efectos clínicos, cambios hematológicos, ni alteraciones macroscópicas. Además, CUROSURF no mostró signos de toxicidad directa en la rata por vía intraperitoneal (4 semanas).

CUROSURF, administrado por vía parenteral en cobayas, no provoca reacciones anafilácticas activas ni estimula la producción de anticuerpos detectables mediante la reacción anafiláctica cutánea pasiva. Tampoco se observó ninguna reacción anafiláctica por vía intratraqueal. Además, no existe evidencia de potencial de sensibilización dérmica (prueba de Magnusson y Kligman).

CUROSURF no mostró evidencia de actividad mutagénica ni clastogénica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico.

Bicarbonato sódico (para ajuste de pH)

Agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

Esta caducidad se refiere al producto sin abrir y conservado correctamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 - 8°C).

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Los viales de CUROSURF sin abrir y sin usar que han estado a temperatura ambiente hasta 24 horas pueden volverse a conservar en nevera para uso posterior.

No pasar de temperatura ambiente a nevera más de una vez.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

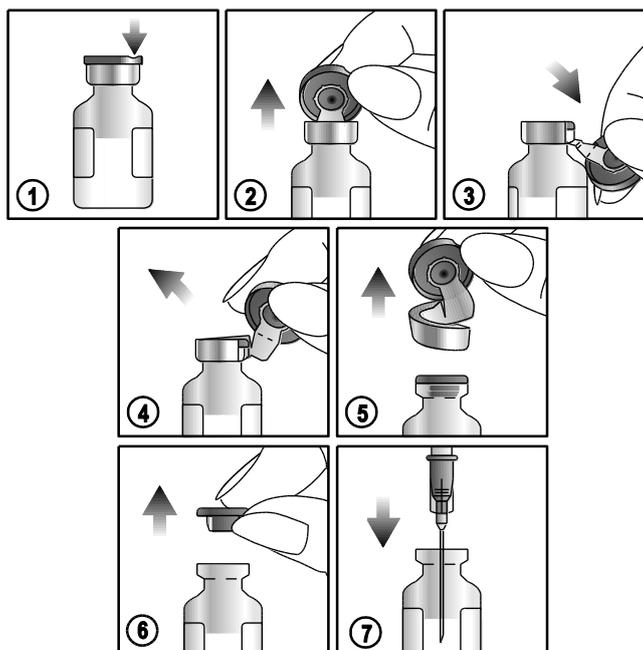
Vial monodosis de vidrio incoloro neutro, provisto de tapón de goma de clorobutilo y cápsula de plástico y aluminio, conteniendo 1,5 ml de suspensión (Curosurf 120 mg) o 3,0 ml de suspensión (Curosurf 240 mg).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El vial debe calentarse a temperatura ambiente, antes de su uso, e invertirse suavemente varias veces, sin agitar, hasta obtener una suspensión uniforme.

La suspensión debe retirarse del vial usando una aguja y jeringa estéril.

Para extraer la suspensión, siga cuidadosamente las instrucciones descritas a continuación:



- 1) Localice la muesca (FLIP UP) en el tapón de plástico coloreado.
- 2) Levante la muesca y tire hacia arriba.
- 3) Tire del tapón de plástico con la porción del capuchón de aluminio hacia abajo.
- 4) y 5) Saque todo el anillo arrancando el envoltorio de aluminio.
- 6 y 7) Saque el tapón de goma para extraer el contenido.

Para uso único. Deseche cualquier cantidad que quedara en el vial. No conserve partes no utilizadas para administraciones posteriores. Los viales calentados no deben volver a introducirse en la nevera. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHIESI ESPAÑA, S.A.U.
 Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10
 08908 L'Hospitalet de Llobregat
 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CUROSURF 120	Nº Registro 59.601
CUROSURF 240	Nº Registro 59.600

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

CUROSURF 120	16/11/1992
	Agosto 2007 (Renovación)
CUROSURF 240	16/11/1992
	Agosto 2007 (Renovación)

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre/2016