

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CUROSURF 120 mg/1.5 mL intratrakeal süspansiyon içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** 1.5 mL'lik flakon, 120 mg domuz akciğeri fosfolipit fraksiyonu (poractant alfa) içermektedir.

#### Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

CUROSURF doğal bir surfaktan olup domuz akciğerlerinden elde edilmektedir. İçeriğinin tamamına yakını, çoğunluğu fosfatidilkolin olmak üzere (toplam fosfolipit içeriğinin yaklaşık %70'i), fosfolipitler oluşturmakta, %1 oranında da düşük molekül ağırlıklı hidrofobik proteinler (SP-B ve SP-C) içermektedir.

Süspansiyonun her mL'si, yaklaşık 74 mg/mL toplam fosfolipit ve 0,9 mg/mL düşük moleküler ağırlıklı hidrofobik proteinlere eşdeğer 80 mg/mL domuz akciğerinden elde edilen fosfolipit fraksiyonu içerir.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Endotrakeopulmoner instilasyon için süspansiyon.

Endotrakeopulmoner kullanım için beyazımsı sarı renkli steril süspansiyon içeren tek dozluk flakon.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

- Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) izlenen veya RDS riski altında olan prematüre bebekler ;
- Diğer surfaktan eksikliği bulguları izlenen prematüre bebeklerin tedavisi.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kurtarma tedavisi: Önerilen başlangıç dozu, RDS teşhisi konur konmaz uygulanan 100-200 mg/kg'lık tek dozdur (1,25-2,5 mL/kg).

100 mg/kg'lık (1,25 mL/kg) ilave dozların uygulanması mümkündür. Bu ilave dozlar hala yardımcı ventilasyon ve oksijen desteği gerektiren bebeklerde 12 saatlik aralıklarla verilmelidir (maksimum toplam doz: 300-400 mg/kg).

Profilaksi: Doğumdan hemen sonra (tercihen 15 dakika içinde) 100-200 mg/kg (1,25-2,5 mL/kg) uygulanmalıdır. İlk dozdan 6-12 saat sonra ayrıca 100 mg/kg (1,25 mL/kg) verilebilir. RDS belirtileri devam eden ve ventilatöre bağlı bebeklerde bu doz 12 saat sonra tekrar uygulanabilir (maksimum toplam doz: 300-400 mg/kg).

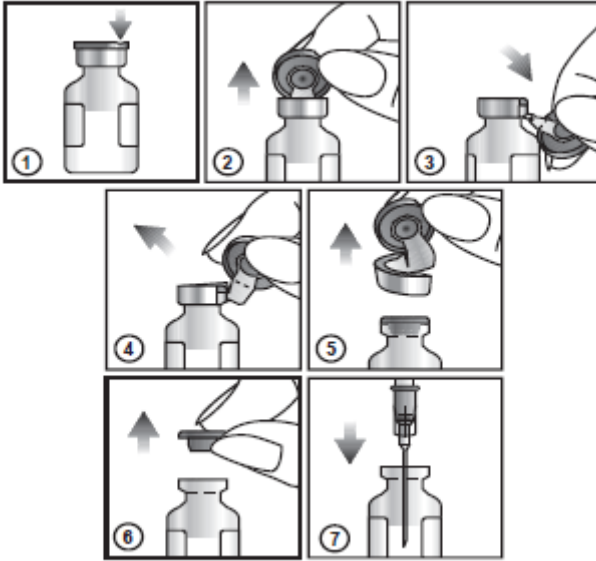
**Uygulama şekli:**

CUROSURF yalnızca, prematüre bebeklerin bakımı, resüsitasyonu ve stabilizasyonunda eğitimli ve deneyimli kişiler tarafından ve bu bebeklerin ventilasyon ve takibi için uygun ekipmanın mevcut olduğu hastane ortamında uygulanmalıdır.

CUROSURF bebeklerde kalp atım hızı ve arteriyel oksijen konsantrasyonu veya oksijen saturasyonunun sürekli olarak takip edilebildiği koşulları uygun yenidoğan ünitelerinde endotrakeapulmoner olarak uygulanır.

CUROSURF kullanıma hazır flakonlar halinde bulunmaktadır ve +2 ila +8°C arasında sıcaklıkta saklanmalıdır. Kullanmadan önce flakon oda sıcaklığına kadar ısıtılmalı (birkaç dakika avuç içinde tutularak) ve daha homojen bir süspansiyon elde edebilmek için “çalkalamadan”, hafifçe aşağı-yukarı çevirilmelidir. Flakon içerisindeki süspansiyon steril iğne ve şırınga yardımı ile aşağıdaki açıklamalara uygun olarak çekilir. Sonrasında CUROSURF’ü akciğerlere ulaştırmak için uygun bir kateter veya tüp kullanılmalıdır.

- 1) Çentiği (FLIP UP) renkli plastik kapağın üzerine yerleştiriniz.
- 2) Çentiği kaldırınız ve yukarıya çekiniz.
- 3) Plastik kapağı alüminyum kısmı ile aşağı doğru çekiniz.
- 4) ve 5) Tüm halkayı alüminyum sargıyı çekerek çıkarınız.
- 6) ve 7) Lastik kapağı ekstratın içeriğinden ayırınız.



CUROSURF aşağıdaki şekillerde uygulanabilir;

**a. Bebeği solunum cihazından ayırarak**

Bebeği solunum cihazından kısa bir süreliğine ayırınız ve süspansiyonun 1,25-2,5 mL/kg (100-200 mg/kg)’nı tek bolus doz olarak endotrakeal tüp vasıtası ile doğrudan alt trakea’nın içine uygulayınız. Bebeği yaklaşık bir dakika el ile ventile ediniz ve daha önce kullanılan set vasıtası ile solunum cihazına tekrar bağlayınız. İlave dozlar (1,25 mL/kg) gerekli olduğunda aynı yaklaşımla uygulanabilir;

veya

b. Bebeği solunum cihazından ayırmaksızın

Süspansiyonun 1,25-2,5 mL/kg (100-200 mg/kg)'nı tek bolus doz olarak endotrakeal tüp vasıtası ile doğrudan alt trakea'nın içine uygulayınız.

İlave dozlar (1,25 mL/kg) gerekli olduğunda aynı yaklaşımla uygulanabilir.

CUROSURF uygulamasından sonra pulmoner uyunç (kompliyans) hızla düzelebilir. Bu nedenle ventilatör ayarlarının derhal yapılması gerekir.

Alveolar gaz değiş-tokuşunun düzelmesi, arteriyel oksijen konsantrasyonunun hızlı bir şekilde artmasına neden olabilir. Bu nedenle hiperoksiden kaçınmak için solunan oksijen konsantrasyonunun hızlı bir şekilde ayarlanması gerekir. Uygun kan oksijen değerlerinin korunması için, periyodik hemogaz analizine ek olarak, transkutanöz PaO<sub>2</sub>'nin veya oksijen satürasyonunun sürekli izlenmesi de önerilir.

veya

c. Mekanik ventilasyona başlamadan önce, doğum odasında, endotrakeal tüp ile üçüncü bir uygulama seçeneği bulunmaktadır – bu durumda ambu tekniği kullanılır ve doğum odasında ya da bebek yenidoğan birimine yatırıldıktan sonra CPAP (Nazal yoldan sürekli pozitif havayolu basıncı)'la ekstübasyon da bir seçenektir (İntübasyon SURfaktan Ekstübasyon – INSURE). Dozlar a) ve b) maddelerindeki yöntemlerle aynıdır.

veya

d. İnce kateterle daha az invaziv surfaktan uygulaması (LISA)

Alternatif olarak, kendiliğinden soluyabilen erken doğan bebeklerde CUROSURF ince bir kateterle daha az invaziv surfaktan uygulanması (LISA) tekniğiyle verilebilir. Dozlar a), b) ve c) maddelerindeki şekilde uygulanır. Küçük çaplı kateter bebeklerin trakesine CPAP'da yerleştirilir, sürekli kendiliğinden solunum sağlanır ve laringoskopi ile ses telleri doğrudan gözlenir. CUROSURF 0,5-3 dakika süresince tek bolus olarak instile edilir. CUROSURF instillasyonu sonrasında tüp hemen çıkartılır. CPAP tedavisi tüm prosedür süresince devam etmelidir.

Surfaktan uygulamasında planlanan bu kullanım için CE işaretli ince kateterler kullanılmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer Yetmezliği**

Böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda CUROSURF'ün güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir.

#### **Pediyatrik Popülasyon**

CUROSURF yalnızca erken doğan ve Respiratuvar Distres Sendromu gelişen bebekler içindir.

#### **Geriyatrik Popülasyon**

Geçerli değildir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Formüldeki bileşenlere aşırıduyarlığı olanlarda kontrendikedir.

Herhangi bir spesifik kontrendikasyonu henüz bilinmemektedir.

#### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

CUROSURF ile tedaviye başlamadan önce bebeğin genel durumu stabil hale getirilmelidir. Asidoz, hipotansiyon, anemi, hipoglisemi ve hipoterminin de düzeltilmesi ayrıca önerilir.

Reflü durumunda CUROSURF uygulaması durdurulmalı ve gerekli ise, endotrakeal tüp temizleninceye kadar solunum cihazı üzerindeki doruk (peak) inspiratuar basınç artırılmalıdır.

Doz uygulanırken veya doz uygulandıktan kısa bir süre sonra ventilasyonu önemli derecede bozulan bebeklerde, özellikle ilacın verilmesinden önce pulmoner sekresyonlar belirgin ise, endotrakeal tüpün mukusla tıkanıp tıkanmadığı düşünülmelidir. Bu nedenle doz verilmeden önce emme (suctioning) uygulamasının yapılması endotrakeal tüpü tıkayan mukus tıkaç olasılığını azaltabilir. Endotrakeal tüp tıkanıklığından şüphe ediliyorsa ve tıkanıklığı açmada “emme” işlemi yetersizse endotrakeal tüp derhal değiştirilmelidir.

Bununla birlikte, uygulamadan sonra en az 6 saat boyunca trakeal sekresyonların aspirasyonu, hayatı tehdit eden durumlar dışında önerilmez.

Bradikardi, hipotansiyon ve azalmış oksijen saturasyonu vakalarının meydana gelmesi durumunda (bkz. bölüm 4.8) CUROSURF uygulaması durdurulmalı ve kalp hızını normal hale getirmek için uygun önlemler göz önünde bulundurulmalı ve alınmalıdır. Stabilizasyon sonrasında, bebeğin hayati belirtilerinin uygun bir şekilde izlenmesi koşulu ile tedaviye devam edilebilir.

Gerekli solunum cihazı ayarlarının hemen yapılması durumunda, CUROSURF uygulandıktan sonra pulmoner uyunç (göğüs ekspansiyonu) ve oksijenasyon hızlı bir şekilde düzelebilir.

Alveolar gaz değiş-tokuşunun düzelmesi, arteriyel oksijen konsantrasyonunda hızlı bir artışa sebep olabilir. Bu durumda solunan oksijen konsantrasyonunda hızlı bir şekilde ayarlama yapılarak hiperoksiden kaçınılmalıdır. Uygun kan oksijenasyon değerlerini sürdürmek için, periyodik kan gazı analizine ek olarak, transkutanöz PaO<sub>2</sub> veya oksijen saturasyonu değerlerinin sürekli olarak izlenmesi de tavsiye edilir.

Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (nCPAP), tedaviye devam etmek için kullanılabilir, ancak bu uygulama yalnızca teknik donanımı yeterli birimlerde gerçekleştirilmelidir.

Surfaktan ile tedavi edilen bebekler enfeksiyon belirtileri bakımından dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Enfeksiyonun erken belirtilerinde bebeğe derhal uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

CUROSURF ile yapılan tedaviye istenilen yanıtın alınamaması veya hızlı relaps durumunda, bir sonraki dozun uygulanmasından önce, patent duktus arteriosus ya da pnömoni vb. akciğer hastalıkları gibi diğer immatürite komplikasyonları olasılığı değerlendirilmelidir.

Çok uzamış (3 haftadan fazla) alveoler membran yırtığından sonra doğan bebeklerde, bir dereceye kadar pulmoner hipoplazi oluşabilir ve bu vakalar eksojen surfaktan'a optimal bir yanıt göstermeyebilirler.

Surfaktan uygulamasının RDS'nin şiddetini azaltması beklenebilir ancak, prematüre bebekler immatürite ile ilişkili diğer komplikasyonları sergileyebildiklerinden, prematüre doğum ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi tamamen ortadan kaldırması beklenmemelidir. CUROSURF uygulaması sonrası beyinin elektriksel aktivitesinin 2 ila 10 dakika süreyle geçici olarak baskılandığı bildirilmiştir. Bu durum yalnızca bir çalışmada gözlenmiştir ve etkisi belirgin değildir.

CUROSURF LISA tekniği ile uygulandığında, bradikardi, apne ve düşük oksijen saturasyonu sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bu olaylar genellikle kısa sürelidir, uygulama sırasında önemli sonuçlara yol açmaz ve kolayca kontrol altına alınır. Bu olaylar ciddi hale gelirse, surfaktan tedavisi kesilmeli ve komplikasyonlar tedavi edilmelidir.

100 veya 200 mg/kg'ın (1,25-2,5 mL/kg) dışındaki başlangıç dozları ve 12 saatte birden daha sık uygulanan dozların etkileri veya CUROSURF'ün RDS tanısı konduktan 15 saat sonra başlayan uygulaması hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

CUROSURF'ün şiddetli hipotansiyon izlenen prematüre bebeklere uygulanması araştırılmamıştır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Bilinen herhangi bir etkileşimi yoktur.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Veri yoktur.

##### **Gebelik dönemi**

CUROSURF'ün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3).

CUROSURF yalnızca erken doğan ve Respiratuvar Distres Sendromu gelişen bebeklere uygulanan bir ilaçtır. Bundan dolayı gebelikte kullanımı yoktur.

##### **Laktasyon dönemi**

Veri yoktur.

##### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Veri yoktur.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Veri yoktur.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda tedavi esnasında gözlenen ve pazarlama sonrası deneyim sırasında edinilenlerle birleştirilmiş istenmeyen etkiler aşağıdaki tabloda Sistem Organ Sınıfı'na (MedDRA Tarafından Tercih Edilen Terim ile gösterilen) ve şu sıklıklara göre listelenmiştir: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ); bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen etki	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Sepsis	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	İntrakraniyal hemoraji	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Bradikardi	Seyrek
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon	Seyrek
Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bronkopulmoner displazi	Seyrek
	Pnömotoraks	Yaygın olmayan
	Pulmoner hemoraji	Seyrek
	Hiperoksi	Bilinmiyor
	Yenidoğan siyanozu	Bilinmiyor
	Apne	Bilinmiyor
Araştırmalar	Azalmış oksijen satürasyonu	Seyrek
	Anormal elektroensefalogram	Bilinmiyor
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilişkili komplikasyonlar	Endotrakeal entübasyon komplikasyonu	Bilinmiyor

Bebeklerde gelişme geriliği sonucu apne ve sepsis oluşabilir.

CUROSURF uygulamasından sonra intrakraniyal hemoraji oluşumu, ortalama arteriyel kan basıncındaki azalma ve arteriyel oksijenasyondaki erken doruk değerleri (pikler) ( $PaO_2$ ) ile ilişkilendirilmiştir. İnstilasyondan hemen sonra solunum cihazının ayarlanmasıyla yüksek  $PaO_2$  piklerinden kaçınılması tavsiye edilir.

Bugüne kadar gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, CUROSURF ile tedavi edilen bebeklerde patent duktus arteriosus sıklığında hafif bir artış eğilimi bildirilmiştir (diğer surfaktanlarla olduğu gibi).

CUROSURF'ün protein bileşenlerine karşı antikor oluşumu gözlenmiştir, fakat şu ana kadar klinik açıdan anlam ifade eden herhangi bir kanıt mevcut değildir.

Prematüre yenidoğanlar; yoğun bakım şartlarına rağmen nispeten daha yüksek periventriküler lökomalazi olarak bildirilen, serebral hemoraji ve serebral iskemi, patent duktus arteriosus ve fetal dolaşımın devam etmesi gibi hemodinamik anomali sıklıklarına sahiptir. Bu bebeklerde aynı zamanda pnömoni ve bakteremi (veya septisemi) gibi enfeksiyonların gelişme riski vardır. Perinatal dönemde nöbetler de meydana gelebilir. Prematüre bebeklerde genellikle şiddetli hastalık ve mekanik ventilasyon ile kötüleşebilen hematolojik bozukluklar ve elektrolit bozuklukları da gelişir. Prematürüteye ilişkin bu komplikasyonların yanı sıra hastalığın şiddeti ve mekanik ventilasyonun kullanımı, reoksijenasyon gereksinimi ile doğrudan ilişkili olarak; pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem ve pulmoner hemoraji gelişebilmektedir. Uzun süre ile yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımı ve mekanik ventilasyon, bronkopulmoner displazi ve prematüre retinopatisine neden olabilir.

## **LISA Tekniği**

Klinik çalışmalarda, standart tedavi kontrol gruplarına kıyasla LISA grubunda bazı geçici ve hafif advers olaylar daha sık bildirilmiş olup, uygulamaya dair önemli sonuçlara yol açmamıştır; özellikle: oksijen desatürasyonu (%57,4 LISA ve %26,6 standart grup) , apne (%21,8 ve %12,8) , bradikardi (%11,9 ve %2,8), ağız köpürmesi (%21,8 ve %2,8) , öksürük (%7,9 ve %0,9), boğulma (%6,9 ve %1,8) ve aksırma (%5 vs 0). İki grup arasındaki farklılık standart gruba kıyasla, LISA grubunda sedasyonun daha az sıklıkta kullanılması ile ilişkilendirilebilir. Bu olayların çoğu kolayca kontrol altına alınabilmiştir.

Spontan karşılaştırmalı klinik bir çalışmada (NINSAPP) cerrahi gerektiren bazı nekrotizan enterokolit vakaları (%8,4 LISA grubu ve %3,8 standart uygulama-intübasyon/MV) ve fokal intestinal perforasyon vakaları (%11,2 LISA grubu ve %10,6 standart grup) bildirilmiştir, gruplar arasında istatistiksel anlama sahip bir farklılık yoktur. Bu olaylar erken doğan bebeklerde ya erken doğum nedeniyle ortaya çıkan komplikasyonlardır ya da diğer tedavilerin bir sonucudur.

### **Süphemeli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

CUROSURF uygulamasının ardından herhangi bir doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Ancak kazara doz aşımı durumunda ve eğer bebeğin solunumunda, ventilasyonunda veya oksijenasyonunda belirgin klinik etkiler görölmesi halinde, süspansiyon mümkün olduğu kadar fazla miktarda aspire edilmeli ve sıvı ve elektrolit dengesine özel dikkat gösterilerek bebeğe destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik zellikler**

Farmakoterapötik grup: Akciğer surfaktanları  
ATC kodu: R07AA02

Akciğer surfaktanı, başta fosfolipitler ve spesifik proteinler olmak üzere çeşitli maddelerin karışımıdır, alveollerin i yüzeyini kaplar ve pulmoner yüzey gerilimini azaltabilir.

Bu yüzey gerilimi azaltıcı etki, alveolleri stabilize etmek ve ekspresyon sonunda kollapsı önlemek için elzemdir. Bu husus ventilasyon döngüsü boyunca yeterli gaz değişimini muhafaza etmeyi sağlar.

Nedeni ne olursa olsun akciğer surfaktanının eksikliği şiddetli solunum yetmezliğine yol açar. Bu durum erken doğan bebeklerde Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) olarak bilinir. RDS erken doğan bebeklerde akut mortalite ve morbiditenin en büyük nedenidir ve uzun süreli respiratuvar ve nörolojik sekellere yol açabilir.

CUROSURF, endojen pulmoner surfaktanın bu eksikliğini, intratrakeal yolla uygulanan eksojen bir surfaktanla gidermek (replasman tedavisi) için geliştirilmiştir. CUROSURF'ün yüzey özellikleri akciğerlere uniform olarak dağılmasını ve alveollerde hava-sıvı ara yüzeyinde yayılmasını sağlar.

Pulmoner endojen surfaktan, ventilasyon sırasında alveollerin hava-sıvı arayüzeyinde yüzey gerilimini azaltır ve alveolleri transpulmoner istirahat basıncında kollapsa karşı stabil hale getirir. Prematüre bebeklerde pulmoner surfaktan yetersizliği; zayıf akciğer genişlemesi, yetersiz gaz değişimi ve akciğerlerin kademeli kollapsı (atelektazi) ile karakterize Respiratuvar Distres Sendromuna (RDS) neden olur.

*In vivo* – Olgunlaşmamış (immatur) ve prematüre tavşanlarda yapılan pek çok farmakodinamik çalışmada, CUROSURF, akciğer kompliyansını, pulmoner gaz değişimini ve sağkalımı iyileştirmiştir.

*In vitro* – CUROSURF, Wilhelmy Denge Sistemi ile ölçüldüğünde, minimum yüzey gerilimi  $\leq 4\text{mN/m}$ 'ye düşürür.

### **Klinik etkililik ve güvenlilik**

Spontan klinik bir çalışma (NINSAPP) CUROSURF uygulanması sırasında LISA tekniği ve standart (intübasyon, uygulama ve mekanik solunum) tekniklerini, erken doğan 23 ve 27 haftalık RDS bebeklerden oluşan iki grupta karşılaştırmıştır (LISA grubu: N.108, kontrol grubu: N. 105). LISA tekniği birincil sonlanım noktası açısından standart teknikten daha etkisiz değildir (36 gestasyon haftasında bronkopulmoner displazinin görülmediği sağkalım). İkincil sonlanım noktaları ele alındığında, majör komplikasyonsuz sağkalım artışı ve erken doğum kaynaklı diğer morbiditelerinin sıklığının azalması açısından LISA daha üstündür. Mekanik solunum gereksinimi, LISA ile anlamlı derecede daha azdır.

### **5.2 Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

İnsanlar üzerinde, CUROSURF'ün absorpsiyonu, biyotransformasyonu veya atılmasını karakterize edecek hiçbir farmakokinetik çalışma düzenlenmemiştir. CUROSURF'de bulunan fosfolipitlerin yapısı klinik olmayan çalışmalarda değerlendirilmiştir.

#### Emilim:

Geçerli değildir.

#### Dağılım:

CUROSURF endotrakeapulmoner uygulamasından sonra esas olarak akciğerlerde kalır. Uygulamadan 48 saat sonra sadece surfaktan lipite ait eser miktarlar serum ve akciğer dışı organlarda bulunur.

#### Biyotransformasyon:

CUROSURF içindeki surfaktanla ilişkili proteinlerin metabolik yolu hakkında bilgi mevcut değildir.

#### Eliminasyon:

$^{14}\text{C}$  işaretli dipalmitoil-fosfotidilkolin'in akciğerlerdeki yarılanma ömrü yetişkin tavşanlarda yaklaşık 25 saat ve yenidoğan tavşanlarda yaklaşık 67 saat olarak saptanmıştır.

CUROSURF doğrudan, biyofiziksel etkilerin alveolar yüzeyde meydana geldiği hedef organ olan akciğerlere uygulanır.



Hem yetişkin hem yenidoğan tavşanlarda, <sup>14</sup>C-DPPC'nin (di-palmitoil-fosfatidilkolin - CUROSURF) tek endotrakeal uygulamasından sonra, ilk üç saat içerisinde, radyoaktif madde ile işaretlenmiş bileşimin yaklaşık %50'si alveollerden hızlıca uzaklaştırılmıştır. 24 saatlik bir dönemde işaretli DPPC'nin, yenidoğan tavşanlardaki yaklaşık %20'ye göre, yaklaşık %45'i yetişkin tavşanların akciğerlerinden temizlenmiştir. Yenidoğan tavşanlarda CUROSURF – <sup>14</sup>C-DPPC alveolar boşluktan akciğer parenkimasına geçmiş ve daha sonra yeniden alveollere salgılanmıştır, halbuki yetişkin tavşanlarda DPPC'nin çoğu geri kazanılmamıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:  
Geçerli değildir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

Akut toksisite

CUROSURF'ün (200 mg/kg) sağlıklı, yani surfaktan yetersizliği olmayan sıçan, kobay domuz, köpek ve tavşanlara endotrakeal yoldan uygulanması, solunum yollarının sıvı ile aşırı hacimle dolması ile yorumlanan izole solunum semptomalarına yol açmıştır.

2000 mg/kg'a kadar CUROSURF'ün intraperitoneal uygulaması fare ve sıçanlarda pilo-ereksiyona ve hipoaktiviteye neden olmuştur.

Tekrarlanan uygulamalarda görülen toksisite

Köpek, tavşan ve sıçanlarda yapılan subakut intratrakeal toksisite çalışmasında (14 gün) CUROSURF uygulaması ile ilişkili klinik etkiler, hematolojik değişiklikler veya makroskopik varyasyonlar görülmemiştir. Yalnızca, akciğerlere uygulanan aşırı hacime yolulabilen solunum bulguları görülmüştür.

CUROSURF'ün 4 hafta boyunca günlük 600 mg/kg dozda intraperitoneal yoldan uygulanmasından sonra sıçanların karaciğerinde hafif ile orta derece geridönüşümlü santrilobüler hepatosit vakuolizasyon ve vakuolar dejenerasyon meydana gelmiştir. Bu, yüksek lipid dozlarının intraperitoneal uygulamasından sonra beklenen bir durumdur. 600 mg/kg'da enjeksiyon bölgesinde akut inflamasyon ve fibrozis meydana gelmiştir. 350 mg/kg'lık doza kadar lokal veya sistemik tedaviyle ilişkili hiçbir etki görülmemiştir.

CUROSURF'ün surfaktan eksikliği durumundaki fizyolojik ve terapötik etkileri çeşitli hayvan modellerinde kapsamlı olarak belgelenmiştir.

Histerektomi ile elde edilen ve cansız immatür tavşan fetüslerinde CUROSURF uygulaması akciğer ekspansiyonunda belirgin bir düzelme sağlamıştır.

%100 oksijenle ventile edilen, erken doğan tavşanlarda, trakeal kanül vasıtasıyla CUROSURF uygulanmasının ardından kontrol grubuna göre tidal volümde ve akciğer-toraks kompliyansında belirgin düzelme vardır.

Ayrıca erken doğan yenidoğan tavşanlarda CUROSURF ile tedavi (10 ml/kg standart tidal volümün idamesi) akciğer-toraks sistemi kompliyansı, matür yeni doğan hayvanlarınkine benzer seviyeye çıkmıştır.

In vivo – CUROSURF çeşitli farmakodinamik çalışmalarda prematüre tavşanlarda akciğer uyumunu, pulmoner gaz değişimini veya sağkalımı artırmıştır.

<sup>14</sup>C-DPPC'nin alveolar makrofajlardaki konsantrasyonu yenidoğan ve yetişkin tavşanların akciğerlerindeki  $\leq$  %2 olarak bulunmuştur. Yenidoğan tavşanlarda geri kazanılan toplam <sup>14</sup>C-DPPC miktarının %0,6'sından daha düşük bir miktar 48. saatte sırasıyla serum, karaciğer, böbrek ve beyinlerinde tespit edilmiştir.

#### İmmünojenisite

Hayvanlar üzerinde yapılan antijenisite çalışmalarında CUROSURF'ün, parenteral veya endotrakeal yol ile tekrarlanan duyarlılaştırma sonrası akut anaflaktik reaksiyonları indüklediği ve subkutan yol ile duyarlılaştırma sonrası spesifik antikorların oluşumunu stimüle etmediği gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, CUROSURF'ün kontrol grubu bebeklerde yapılan geleneksel tedavi (Sham tedavisi, yani solunum cihazından ayırma ve 2 dakika süreyle manuel ventilasyon) ile karşılaştırıldığında antikor yanıtını indüklediği ya da immün komplekslerin oluşumunu stimüle etmediği klinik çalışmalardan elde edilen verilerle uyumludur.

#### Karsinojenisite

CUROSURF veya diğer surfaktanların karsinojenik potansiyelini değerlendirmek üzere henüz bir çalışma yapılmamıştır.

#### Mutajenisite

CUROSURF ile yapılan Ames testi; Çin hamsteri V79 hücrelerinde gen mutasyonu analizi, Çin hamsteri over hücrelerinde kromozomal aberasyon analizi, HELA S3 hücrelerinde planlanmamış DNA sentezi ve in vivo fare mikronukleus testini içeren mutajenisite çalışmaları negatiftir.

#### Fertilitenin bozulması

CUROSURF ile üreme toksisitesi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum hidrojen karbonat (pH düzenleyici)

Enjeksiyonluk su

### 6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

### 6.3 Raf ömrü

18 aydır.

Belirtilen son kullanım tarihi, açılmamış ve doğru bir şekilde saklanmış ambalaj için geçerli tarihtir.

Tek kullanım içindir.

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

+2 ila +8°C arasında, ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

Oda sıcaklığına kadar ısıtılmış olan açılmamış, kullanılmamış flakonlar daha sonra kullanılmak üzere 24 saat içinde tekrar buzdolabına konabilir.

Oda sıcaklığına kadar ısıtılmış olan ambalajları bir kereden fazla buzdolabına koymayınız.

İlk uygulamadan sonra flakonda kalan kısmı kullanmayınız. Kullanılmayan kısımları ileride kullanmak için saklamayınız.

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Şeffaf renksiz camlarda tek dozluk flakonlarda, plastik ve alüminyum kapak ve klorobutil lastik tıpa ile sunulmaktadır.

#### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Chiesi İlaç Ticaret A.Ş

Büyükdere Cad. No:122 Özsezen İş Merkezi C-Blok Kat:3 Esentepe-Şişli 34390, İstanbul

Tel: 0212 370 9100

Fax: 0212 370 9127

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

111/50

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2001

Ruhsat yenileme tarihi: 21.03.2016

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**