FACHINFORMATION

---

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Curosurf® 120
Curosurf® 240

Wirkstoff: Phospholipidfraktion aus Schweinelunge

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Grenzflächenaktive Phospholipide (Surfactant)

3.2 Wirksame Bestandteile nach der Art und Menge

Arzneilich wirksame Bestandteile

Curosurf® 120:
1 Durchstechflasche mit 1,5 ml Suspension enthält:
Phospholipidfraktion aus Schweinelunge 120 mg,
entsprechend 111 mg Gesamtphospholipide.
Curosurf® 240:
1 Durchstechflasche mit 3 ml Suspension enthält:
Phospholipidfraktion aus Schweinelunge 240 mg,
entsprechend 222 mg Gesamtphospholipide.

Weitere Bestandteile (Hilfsstoffe)

Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Wasser für Injektionszwecke

4. Anwendungsgebiete

Therapie der Frühphase des Atemnotsyndroms (RDS) bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von mindestens 700 g.

5. Gegenanzeigen

Erfahrungen bei Frühgeborenen mit Atemstörungen infolge Aspirationssyndromen liegen bisher nicht vor.

---

6. Nebenwirkungen

Substanzspezifische Nebenwirkungen sind bisher nicht beobachtet worden.

In den bisher durchgeführten klinischen Studien wurde eine höhere Inzidenz eines offengebliebenen Ductus Arteriosus Botalli bei den mit Surfactant behandelten Kindern beobachtet. Der Unterschied zu den nicht behandelten Kindern ist zwar zumeist statistisch nicht signifikant, jedoch über fast alle Studien kongruent und augenfällig.

Kinder, die mit Surfactant behandelt werden, sollten besonders sorgfältig auf Infektionsanzeichen hin überwacht werden. Bei ersten Anzeichen einer eingetretenen Infektion sollten die Kinder sofort einer möglichst gezielten Antibiotika-Behandlung zugeführt werden.

Bei einigen klinischen Studien wurden bei den mit Surfactant behandelten Kindern häufigere bzw. schwerwiegendere intrakranielle Blutungen beobachtet, als bei den mit Placebo behandelten. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht abschließend zu beurteilen.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt.

8. Warnhinweise

Entfällt.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Soweit nicht anders verordnet, wird eine Initialdosis von 200 mg/kg Körpergewicht als intratracheale oder intrabronchiale Instillation empfohlen.

Diejenigen Kinder, die weiterhin beatmet werden und Sauerstoff benötigen, können 1 oder 2 Folgedosen von je 100 mg/kg Körpergewicht in Abständen von mindestens 12 Stunden erhalten.

Die Behandlung mit Curosurf® sollte sobald wie möglich nach RDS-Diagnose beginnen. Eine Therapie mit Curosurf® jenseits einer Grenze von 48 Stunden nach Stellung der Diagnose eines RDS verspricht im allgemeinen keinen Erfolg mehr.

11. Art und Dauer der Anwendung

-
Zur intratrachealen oder intrabronchialen Instillation.
Die Durchstechflasche sollte vor Gebrauch auf 37° C erwärmt und leicht umgeschwenkt werden, um eine einheitliche Suspension zu erhalten.

Vor Curosurf®-Gabe sollte eine Stabilisierung der Vitalfunktionen des Frühgeborenen erreicht sein. Für die optimale Wirkung von Curosurf® sind die Korrekturen von Azidose, Hypotension, Anämie, Hypoglykämie und Hypothermie Voraussetzung.

Nach kurzfristiger Unterbrechung der maschinellen Beatmung wird Curosurf® als Bolus (200 mg/kg KG bzw. 2,5 ml/kg KG) tief intratracheal instilliert. Nach kurzfristiger manueller Beutelbeatmung wird das Kind wieder an den Respirator angeschlossen mit vorerst gleicher Geräteparametereinstellung wie vor Curosurf®-Gabe.

Um Curosurf® direkt selektiv in die rechte und linke Lunge zu instillieren, können bei kurzfristiger Unterbrechung der mechanischen Beatmung 2 Teildosen von jeweils 100 mg/kg KG bzw. 1,25 ml/kg KG kurz nacheinander über eine bis in die untere Trachea reichende Ernährungssonde instilliert werden. Dazu wird das Kind jeweils auf die linke bzw. rechte Seite gedreht. Nach jeder Teildosis wird das Kind 1 Minute lang manuell mit dem Beutel beatmet mit einer der mechanischen Beatmung entsprechenden inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2). Danach wird das Kind wieder an den Respirator angeschlossen mit vorerst gleicher Geräteparametereinstellung wie vor Curosurf®-Gabe.

Statt mit manueller Beatmung kann die Verteilung von Curosurf® in den Lungen auch mit maschineller Beatmung (Respirator) erfolgen.

Nach der Curosurf®-Gabe kann sich die Lungenausdehnung (Lungencompliance) sehr schnell verbessern, was eine sofortige Reduktion des maschinellen inspiratorischen Beatmungsdruckes (PIP) erfordert. Die Verbesserung der Lungenmechanik kann zu einem sehr schnellen Anstieg der arteriellen Sauerstoffkonzentration führen. Um eine Hyperoxie zu vermeiden, muß die inspiratorische Sauerstoffkonzentration entsprechend erniedrigt werden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Entfällt.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Lungensurfactant ist eine Wirkstoffzubereitung mit vorwiegend Phospholipiden und spezifischen Proteinen, welche die innere Oberfläche der Alveolen auskleidet und die Oberflächenspannung in der Lunge zu reduzieren vermag.
Die die Oberflächenspannung mindernde Aktivität stabilisiert die Alveolen und vermeidet einen Alveolenkollaps am Ende der Expirationsphase, so daß ein adäquater Gasaustausch während des Atmungszyklus gewährleistet wird.

Ein Mangel an Surfactant, gleich aus welchem Grunde, führt zu einem schweren Atemversagen, welches bei Frühgeborenen als Atemnotsyndrom (RDS) oder hyaline Membranerkrankung (HMD) bekannt ist. RDS ist die Hauptursache der akuten Frühgeborenensterblichkeit und -erkrankung und kann zu respiratorischen und neurologischen Folgeschäden führen.

Curosurf® wurde entwickelt, um den Mangel an endogen produziertem Lungensurfactant durch die intratracheale Verabreichung von exogenem Surfactant zu beheben. Die Oberflächeneigenschaften von Curosurf® begünstigen seine uniforme Verteilung in der Lunge und seine Ausbreitung an der alveolären Grenzfläche. Die physiologische und therapeutische Wirkung von Curosurf® bei Surfactant-Mangel wurde in verschiedenen Tierversuchen ausführlich dokumentiert.

Bei unreifen Kaninchenfeten bewirkte die Gabe von Curosurf® eine deutliche Verbesserung der Lungenentfaltung. Bei frühgeborenen Kaninchen, die mit 100 % Sauerstoff beatmet wurden, sah man im Vergleich zu den Kontrolltieren eine ausgeprägte Verbesserung des Atemzugvolumens und der Lungencompliance nach Verabreichung von Curosurf® über eine Trachealkanüle. Die Behandlung von frühgeborenen Kaninchen mit Curosurf® - bei Beibehaltung eines standardisierten Atemzugvolumens von ungefähr 10 ml/kg KG - erhöhte die Lungencompliance auf reifen Neugeborenentieren vergleichbare Werte.

Bei Kindern mit RDS und einem Geburtsgewicht zwischen 600 und 2000 g sowie einem Therapiebeginn bis spätestens 48 h nach Stellung der Diagnose belegen große internationale Studien die therapeutische Wirksamkeit von Curosurf®. Mit Curosurf® behandelte Frühgeborene (Einzeldosis 200 mg/kg KG bzw. 2,5 ml/kg KG) zeigten eine rasche und ausgeprägte Verbesserung der Oxygenierung, verbunden mit einer Erhöhung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO_2), des Quotienten arterieller Sauerstoffpartialdruck zu inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (PaO_2/FiO_2) und des Verhältnisses arterieller zu alveolärem Sauerstoffpartialdruck (a/APO_2) und mit einer Reduzierung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2). Die Mortalität und Inzidenz schwerer Lungenkomplikationen wurde durch Curosurf® gesenkt. Die Gabe einer 2. oder 3. Dosis von 100 mg/kg führte zu einer weiteren Reduktion von Mortalität und Pneumothorax-Inzidenz.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität
Die intratracheale Verabreichung von Curosurf® (200 mg/kg) rief bei gesunden, d. h. nicht surfactantdefizienten Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hunden und Kaninchen vereinzelt respiratorische Symptome hervor, die auf eine übermäßige Volumenbelastung der Atemwege durch die Flüssigkeit zurückgeführt werden können.

Nach intraperitonealer Applikation verursachte Curosurf® ab 1000 mg/kg bei Maus und Ratte Piloarrektion und Hypoaktivität.

Toxizität bei wiederholter Gabe
Bei intraperitonealer Applikation von Curosurf® (600 mg/kg/die) über 4 Wochen an der Ratte kam es in der Leber zum Auftreten von minimaler bis moderater zentrilobulärer

---
-
Hepatozyten-Vakuolisierung und zu vakuolärer Degeneration, was nach intraperitonealer Gabe von hohen Lipiddosen zu erwarten ist. Am Injektionsort kam es zu akuter Entzündung und zur Fibrose.

Tests auf das allergene Potential von Curosurf® am Meerschweinchen verliefen negativ.

Kanzerogenität
Untersuchungen zum kanzerogenen Potential von Curosurf® wurden nicht durchgeführt.

Mutagenität
Untersuchungen zur Mutagenität von Curosurf® verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität
Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität von Curosurf® wurden nicht durchgeführt.

13.3 Pharmakokinetik

Nach intratrachealer Gabe verbleibt Curosurf® bei neugeborenen Kaninchen hauptsächlich in der Lunge mit einer Halbwertszeit des ^{14}C-markierten Dipalmitoylphosphatidylcholins von 67 Stunden. 48 Stunden nach Gabe können im Serum und in anderen Organen als der Lunge lediglich Spuren von Surfactant-Lipiden gefunden werden.

14. Sonstige Hinweise

Neugeborene nach länger als drei Wochen zurückliegendem Blasensprung der Mutter sprechen möglicherweise nicht optimal auf Curosurf® an.

Curosurf® darf nur stationär von Ärzten angewendet werden, die in der Betreuung und Wiederbelebung von Frühgeborenen ausgebildet und erfahren sind. Adäquate Beatmungs- und Überwachungseinrichtungen für Frühgeborene mit RDS müssen zur Verfügung stehen.

15. Dauer der Haltbarkeit

Curosurf® ist 18 Monate haltbar.
Nach Anbruch sind eventuell in der Durchstechflasche verbleibende Reste zu verwerfen.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Zwischen +2°C bis +8°C (Kühlschranklagerung) lagern/aufbewahren.
Kühlkettenpflichtig!

Vor Licht schützen.

---

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Curosurf® 120:
1 Durchstechflasche mit 1,5 ml Suspension.
Curosurf® 240:
1 Durchstechflasche mit 3 ml Suspension.

18. Stand der Information

Januar 2004

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Nycomed Pharma GmbH
Edisonstr. 16
D-85716 Unterschleißheim

Telefon: (089) 370037-0
Telefax: (089) 370037-444

In Lizenz von Chiesi
Chiesi Farmaceutici S.p.A.