**ІНСТРУКЦІЯ**
**для медичного застосування лікарського засобу**

**КУРОСУРФ®**
**(CUROSURF®)**

***Склад:***
*діюча речовина:* poractant alfa (INN);
1,5 мл суспензії містить 120 мг фосфоліпідної фракції, яка виділена з легеневої свині;
*допоміжні речовини:* натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Суспензія для ендотрахеального введення.
Основні фізико-хімічні властивості: суспензія від білого до жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Легеневі сурфактанти. Природні фосфоліпіди.
Код АТХ. R07A.A02.

***Фармакологічні властивості.***
*Фармакодинаміка.* Легеневий сурфактант полягає недостатність ендогенного легеневого сурфактанта включення. Вноситься внутрішньо поверхню альвеол; знижує поверхневий натяг у легенях, стабілізує альвеоли, попереджаючи їх злипання наприкінці експіраторної фази, покращує розподілення повітряного потоку, сприяє рівномірному розподілу в легенях. Рівномірно розподілюється у легенях і розмножуються на поверхні альвеол. У недоношених немовлят відновлюється рівень оксигенації; що потребує зниження концентрації вдихуваного кисню у газовій суміші; знижує рівень смертності і респіраторних захворювань.
Клінічна ефективність та безпека
У спонтанному клінічному випробуванні (NINSAPP) порівнювалося введення лікарського засобу Куросурф® за методом LISA і за допомогою стандартного введення (ятубільки, введення із штучна вентиляцію) у дві групи недоношених новонароджених з РДС (Randomized Controlled Trial, n=485, 23 weeks – 27 weeks, 401 g – 1250 g, 1 day – 3 days, n=485).
Метод LISA не поступав стандартному на первинній кінцевій точці дослідження (виживаність без бронхолегеневої дисплазії на 36 гестаційному тижні). На вторинній кінцевій точці метод LISA був ефективніше при зниженні без серйозних ускладнень і зменшував частоту інших захворювань, пов'язаних з недоношеністю. При використанні методу LISA необходість штучної вентиляції легенів значно знижувалась.
*Фармакокінетика.* При інтратрахеальному введенні основна кількість виявляється у легенях. Період напіввиведення становить 67 годин. Поза легенями (у сироватці крові і в інших органах) через 48 годин після введення виявляються тільки слідові кількості ліпідів сурфактанта.

**Клінічні характеристики.**
***Показання.***
- Лікування респіраторного дистрес-синдрому (РДС) або захворювання гіалінових мембран у новонароджених.
- Профілактичне застосування недоношеним новонародженим з ризиком розвитку РДС або з встановленою недостатністю сурфактанта.

***Протипоказання.***
Гіперчутливість до компонентів препарату.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***
Не встановлена.

***Спосіб введення і дозування.***
Препарат повинен застосовуватися тільки в умовах стаціонару лікарі, що мають досвід лікування і реанімації недоношених дітей.
Діти, народжені після тривалого безводного періоду (більше 3 тижнів), можуть погано реагувати на заміну терапію препаратом, що може бути пов'язано з гіпоплазією легенів.
На початку лікування препаратом Куросурф® необхідно провести корекцію кондуту, артеріальної гіпотенсії, анемії, гіпоглікемії і гіпотермії.
У разі рефлексу слід припинити застосування Куросурф® і, якщо необхідно, підвищити рівень допоміжної вентиляції і/або концентрацію кисню, що вдихається (для запобігання гіпоксії).
У новонароджених, у яких можлива подразнення вентиляція протягом або внаслідок під час застосування препарату, можливе закупорка слизом ендотрахеальної трубки, особливо якщо легенева секреція відбувалася до застосування препарату. Попереджає відсмоктування слизу у новонародженого може зменшити вірогідність обструкції слизом ендотрахеальної трубки. Якщо є підозра на обструкцію ендотрахеальної трубки, а спроби відсмоктування для усунення обструкції невдали, ендотрахеальну трубку слід негайно видалити.
Проте встановлені тривалості сокращі не рекомендована щонайменше протягом 6 годин після застосування препарату, окрім випадків, що загрожують життю.

Під час застосування препарату можливе виникнення брадикардії, артеріальної гіпотенсії та зниження насичення крові киснем. Необхідно припинити терапію препаратом і вжити необхідних заходів щодо нормалізації частоти серцевих скорочень, після чого лікування можна продовжити з подальшим моніторингом стану новонародженого.
Після введення Куросурф® можливе швидке збільшення легеневої еластичності і розтягнення (житєвий об'єм легенів), що потребує корекції показників штучної вентиляції легенів.
Підвищення ймовірності плевробарічних ускладнень можна провести до зниження і збільшення тривалості штучної вентиляції, а також до зниження рівня насичення киснем, що вдихається, для запобігання гіперкисні. Задля підтримання бажаного рівня оксигенації в крові на додаток до періодичного заміру газового стану в крові бажано проводити постійний чрезшкірний моніторинг PaO2 або насичення киснем.
Можна використовувати для подальшого лікування пролонгований вальовий тиск в дихальних шляхах, але тільки у разі наявності спеціальних обладнання відповідно для застосування такої техніки.
Ефективність і безпека лікування сурфактантом, повинні бути під регульним нагляд для своєчасного виявлення інфекції. При виникнення сепсису інфекції новонародженому слід негайно розпочати відповідну антибіотикотерапію.
У разі незадовільного ефекту від терапії Куросурф® або рецидиву, що швидко наростає, перед введенням наступної дози слід розглянути можливість наявності інших ускладнень, пов'язаних з вентиляцією легенів, таких як відкрита артеріальна протока або інші захворювання легенів, таких як пневмонія.
Новонароджені, які народжені після тривалого порушення цілісності плідного пузиря (більше трьох тижнів), можуть мати дещо слабку стадію легеневої гіпоплазії, і тому легеневий ефект від терапії може бути менш ефективним у порівнянні з іншими пацієнтами.
Введення препарату значно знижує тяжкість перебігу респіраторного дистрес-синдрому та ризик його виникнення, однак не можна вважати, що терапія препаратом дасть такому новонятю ранкуть смертності та захворювань, пов'язаних з передчасними пологами, оскільки в недоношених дітей можливе виникнення інших ускладнень внаслідок їх вразливості.
Після призначення Куросурф® зафіксовано тимчасове електричної активності мозку, що спостерігалось у 2 до 10 хвилин після введення препарату і мало оборотний характер. Це спостерігалось лише в одному випадку, і причинно-наслідковий зв'язок не встановлений.
Ризик виникнення ранніх ускладнень, таких як пневмоторакс, легеневий геморагічний синдром, брадикардії, може та зниження насичення киснем. Це щодо, як правило, недостатньою, без наслідків під час введення та легко регулювалися. Якщо ці події стають серйозними, призвати терапію сурфактантом та надійти ускладнення.
Немає доступної інформації щодо ефективності інших початкових доз, окрім 100 або 200 мг/кг, та частоти введення частіше ніж кожні 12 годин або почасту застосування Куросурф® пізніше ніж через 15 годин після діагностування РДС.
Призначення Куросурф® недоношеним новонародженим з тяжкою гіпотензією не вивчалось.
Введення Куросурф® у метою профілактики необхідно проводити при наявності відповідного обладнання у неонатній клініці та згідно з такими рекомендаціями:
- проведення профілактики (протягом 15 хвилин після народження) дітям з гестаційним віком до 27 тижнів;
- проведення профілактики дітям з гестаційним віком від 26 до 30 тижнів у разі необхідності проведення штучної або у разі відсутності ранньогоі застосування вентиляторнодрібних засобів;
- у разі прийому вентиляторнодрібних засобів і ранньгоі періоду Куросурф® слід застосовувати в перші дні життя дитини у разі виникнення дистрес-синдрому.
Ефективність і безпека лікування сурфактантом також розглядалися недоношеним новонародженим при наявності таких факторів ризику розвитку респіраторного дистрес-синдрому: перинатальна асфіксія, наявність цукрового діабету у матері, багатоплідна вагітність, чоловіча стать дитини, спадкова схильність до респіраторного дистрес-синдрому, несорія легенів.

*Застосування у періоді вагітності або годування грудьйо.* Застосовують новонародженим.

*Можливість впливати на здатність рекоді при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Застосовують новонародженим.

***Спосіб застосування та доза.***
Недоношені немовлята.
Рекомендована початкова доза - 100-200 мг/кг (1,25-2,5 мл/кг), яку застосовують як разову дозу наразу, як тільки встановлено діагноз РДС.
Додаткові дози по 100 мг/кг (1,25 мл/кг) з інтервалом кожні 12 годин можна вводити, якщо дитина все ще залишається на штучній дихальній функції новонародженого (максимальна загальна доза - 300-400 мг/кг).
Профілактика.
Разову дозу від 100 до 200 мг/кг вводять якомога скоріше після народження (бажано в терміи до 15 хвилин). Подальші дози по 100 мг/кг можна вводити через 6-12 годин після першої дози, якщо - через 12 годин, якщо у новонародженого залишаються симптоми РДС та залежність від апарату штучного дихання (максимальна загальна доза - 300-400 мг/кг).

Куросурф® повинен вводити досвідчений спеціаліст в галузі реанімаційної допомоги та стабільній недоношеним дітей. Курсурф® вводить ендотрахеотомальним шляхом новонародженим, у яких здійснюється контроль сердечного ритму, концентрації та ситуацій киснем, як це зазвичай робиться у неонатальних відділеннях.
Курсурф®, які зберігається в холодильному при температурі 2-8 °С, готовий до застосування. Безпосередньо перед введенням фланцю з препаратом потрібно нагріти до кімнатної температури, наприклад, тримаючи його в руках та обережно перемотуючи шприц вниз протягом кількох хвилин для отримання однорідної суспензії, але не допускаючи збовтування.
Суспензію необхідно вилучити із фланця, використовуючи стерильні голку та шприц. Для введення Курсурф® в легені слід використовувати відповідний катетер.

*Спосіб введення препарату Курсурф®*
а) Інтратрахеальне введення під апарату штучного дихання.
Мінімізувати від'єднайте дитину від апарату штучного дихання та введіть одноразово болюсно від 1,25 до 2,5 мл/кг суспензії безпосередньо в нижню частину через ендотрахеальну трубку. Провідта штучну вентиляцію легенів вручну, потім від'єднайте дитину до апарату штучного дихання з тими ж самими параметрами вентиляції, що використовувалі перед введенням препарату. Подальші дози препарату, що можуть бути потрібні (1,25 мл/кг), вводять таким самим чином, як описано вище.

б) Без інтубування дитини від апарату штучного дихання.
Одноразово болюсно вводіть від 1,25 до 2,5 мл/кг суспензії безпосередньо в нижню частину трахеї, використовуючи катетер, проведений через ізоляхтальний клапан та через ендотрахеальну трубку. Подальші дози препарату, що можуть бути потрібні (1,25 мл/кг), вводять таким самим чином, як описано вище.

АБО

в) Ятубільки-Сурфактант-Бастубіки (INSURE)
Існує третій спосіб введення через ендотрахеальну трубку в пологовий пальст перед початком штучної вентиляції, а також разі використовується вентиляція мішком чи ластубіки для проведення терапії постійним позитивним тиском (CPAP) у пологові пальст чи незабаром після перемикання до неонатального відділення (ятубільки-Сурфактант-Бастубіки = INSURE).

г) Метод введення введення сурфактанта з тонким катетером (LISA)
Як альтернатива при спонтанному дихання недоношених немовлят Курсурф® можна також застосовувати шляхом менш інвазивного введення сурфактанта (LISA), використовуючи тонкий катетер. Для її сам, що залежачі для способів введення згідно з пунктами а), б) та с). Катетер малого діаметра поміщають в трахею немовлят для терапії позитивним постійним тиском в дихальних шляхах (CPAP), забезпечуючи безперервне спонтанне дихання, при безпосередній візуальної голосових зв'язок ларингоскопією. Курсурф® вводять одним болюсом, а потім катетер видаляють, а дитину вентилюють через ендотрахеальну трубку негайно видаляють. Лікування CPAP слід продовжити протягом всієї процедури.
Тонкі катетери СЕ, марковані для даного призначеного використання, можна використовувати для адсорбції поверхнево-активних речовин.

После введення препарату Курсурф® функціональні показники дихання змінюються дуже швидко, що вимагає швидкої зміни параметрів вентиляції в апараті штучного дихання. Покращення клінічного вентиляції можна провести до суттєвої зміни концентрації кисню в артеріальній крові, тому швидкі зміни параметрів вентиляції дозволяють запобігти гіпоксії. Для запобігання гіперкисні слід контролювати чрезшкірну артеріальну оксигенацію (PaO2) або моніторинг насичення киснем.
Особливі групи пацієнтів
Нирокм або печінкова недостатність: безпека та ефективність застосування лікарського засобу Курсурф® пацієнтам з порушенням функції нирок та печінки не оцінювались.

Спосіб які вводять лікарського лікарського засобу
Перед застосуванням фланця слід підгріти до кімнатної температури, після чого обережно перемотати без струшування, щоб отримати гомогенну суспензію.
Перед введенням фланця слід видалити повітря з ендотрахеальної шприц та голку.
Щоб вибрати суспензію, дотримуйтесь інструкції:
- встановіть поліпакер (FLIP [2][3]) на зафарбований пластиковий кришці;
- підвішіть аерозоль у боку поліпакера та відкрийте;
- потягніть пластикову кришку з алюмінієвою частиною донизу;
- видоміть алюмінієвою кільцю;
- видоміть гумову кришку, щоб вибрати вміст фланця.
Фланця тільки для одноразового використання. Не застосовуйте залишки препарату з фланця. Не можна зберігати використані залишки препарату для подальшого застосування.

Невикористаний, невикористаний фланцю Курсурф®, який був підігрітий до кімнатної температури, можна конвертити для подальшого зберігання протягом 24 годин одноразово в проміжкових умовах з можливістю подальшого застосування.

Діти. Препарат застосовують недоношеним новонародженим для лікування РДС та дітям з ризиком розвитку РДС.

***Передозування.***
Досвіду якщо передозування в результаті застосування Курсурф® відмічено не було. Але у разі передозування і тільки за наявності чітких клінічних порушень у боку дихання, вентиляції або оксигенації потрібно провести максимально можливу корекцію надлишку препарату з легенів і терапію, спрямовану на підтримання водно-електролітного балансу.

***Побічні реакції.***
Серйозні реакції, якщо, що були виявлені під час клінічних досліджень та в післяреєстраційний період, відображені в таблиці за системами органів (представлені відповідно до термінологічних вимог системи MedDRA) та частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥ 1/1 000 до <1/100); рідко (≥1/10 000 до <1/1 000); дуже рідко (<1/10 000); невідомо (не можна оцінити з наявних даних).

| Частота прояву реакцій | Системні реакції | Симптоми |
|---|---|---|
| Кашель та гикавка | Кашель | Нечасто |
| Реакція у боку нижньої частини | Інтерлікувальні гемореагії | Нечасто |
| Реакція у боку серцево-судинної системи | Брадикардія, Аритмії гіпотенсія | Рідко |
| Реакція у боку дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння | Бронхолегеневальна дисплазія | Рідко |
| | Пневмоторакс | Нечасто |
| | Застоєм гемореагії | Рідко |
| | Запаленій, некротальний ціаноз, кашель | Невідомо |
| інструментальні дослідження | Зниження оксигенації | Часто |
| | Відхилення від норми результатів електрокардіограми | Невідомо |
| Ушкодження, отруєння та ускладнення, пов'язані з процедурами | Ускладнення внутрішньовенні ятубільці | Невідомо |

Як наслідок народження недоношених немовлят можуть з'являтися ацкие та сепсис.
Поява внутрішньочерепних крововиливів після введення Курсурф® пов'язана зі зменшенням показника тиску артеріальної крові та ранніми спаками артеріальної оксигенації (PaO2). Рекомендовано уникати високих показників PaO2 шляхом зміни параметрів штучної вентиляції одразу після введення препарату.
Відповідно до проведених клінічних досліджень, відмічено незначна тенденція до збільшення кількості пацієнтів з великою відкритою артеріальною протокою, які отримують лікування Курсурфом®. Цей феномен також був підтверджений при застосуванні інших окситенних сурфактантів і залежить до гемодинамічних змін, викликаних швидким розширенням легень під час введення сурфактанта. Також було виявлено появу антитіл до більшим компонентів Курсурф®, але без клінічних змінтрам спаках.
Нерозвинені немовлята мають високі ризики появи церебральних крововиливів і інвалідності, залежачих від первинної/трацкіна інфекціоналіцій і гемодинамічної вродженої вади, такі як відкрита артеріальна протока і наявна фетальна циркуляція, незважаючи на надання інтенсивної допомоги. Такі немовлята також мають високий ризик розвитку інфекцій, таких як пневмонія і бактеріємія (септицемія). Судини також можуть виникати в перинатальний період. У недоношених немовлят також часто розвиваються гемопоэтичні та конструктивні розлади, причиною загострення яких можуть бути також інвоби та штучна вентиляція легенів. У недоношених немовлят тяжкість захворювання та використання штучної вентиляції легенів, а також необхідність проведення реанімаційної можуть призвести до пневмоторакс, інтерстиціальної емфіземи легенів та легеневих крововиливів. Подовжене використання киснем в високих концентраціях та проведення штучної вентиляції пов'язані з розвитком бронхолегеневальної дисплазії та ретинопатії у недоношених немовлят.
Метод LISA
У ключових дослідженнях дозові відповідностями та легкого ступеня несприятливі події без наслідків під час введення частіше спостерігалась у пацієнтів груп LISA, ніж у пацієнтів стандартних контрольних груп (відповідно, тахпноеі дисгуриядія кисеня (57,4% групи LISA проти 26,6% стандартної групи), ацкие (21,8% проти 12,9%), брадикардія (11,9% проти 2,8%), пліка з рота (21,8% проти 2,8%), кашель (7,9% проти 0,9%), задишка (6,9% проти 1,8%) і чхання (5% проти 0). Така різниця між цими двома групами може бути обгрунтована меншою частотою застосування сокритевої терапії в групах LISA порівняно зі стандартною медичною допомогою. Більшість цих подій легко підвалися коригуванню.
Під час спонтанного порівняльного ключового випробування (NINSAPP) у деяких випадках повідомлялося про некротичний ентероколіт (6,4% у групі LISA та 3,8% у групі стандартного введення ятубільки) та фокальні інтерстиціальні інфільтрації, які потребували хірургічного втручання (1,1 % у групі LISA і 10,6% у стандартній групі), без статистично значущої різниці між групами. Ці події можуть бути ускладненнями недоношеності або наслідками інших методів лікування у недоношених новонароджених.

Повідомлення про підозровані побічні реакції
Важливо повідомити про підозровані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користування лікарського засобу. Просимо повідомити про будь-які підозровані побічні реакції через національну систему звітності.

***Термін придатності.*** 18 місяців.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °С, в оригінальній упаковці! Зберігати в недоступному для дітей місці!

**Упаковка.** По 1,5 мл препарату у фланцні. По 1 фланцу в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**
Ю'єл Фармаютуіці С.п.А., Інзіа/Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italy.
Ю'єл Фармасіетікеті ГмбХ, Австрія/Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Austria.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**
Віа Паллаве, 26/A, 43122, Парма, Інзіа/Via Palermo, 26/A – 43122 Parma, Italy.
Віа Сан Леонардо 96, 43122, Парма, Інзіа/Via San Leonardo 96 – 43122, Parma, Italy.
вул. Гаєльгасіте 16/16, 1010 Відень, Австрія/Geiergasse 16/16, 1010 Wien, Austria.