

Anexo A

CUROSURF[®]
alfaporactanto

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Suspensão – 80 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Curosurf[®]

alfaporactanto (fração fosfolipídica de pulmão porcino)

Surfactante de origem porcina

APRESENTAÇÕES

Suspensão estéril disponibilizada em frasco-ampola de dose unitária.

Cada frasco contém 80 mg/mL de alfaporactanto (fração fosfolipídica de pulmão porcino).

Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 1,5 mL (o que equivale a 120 mg de alfaporactanto - fração fosfolipídica de pulmão porcino).

Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 3,0 mL (o que equivale a 240 mg de alfaporactanto - fração fosfolipídica de pulmão porcino).

USO INTRATRAQUEAL OU INTRABRONQUIAL EM AMBIENTE HOSPITALAR

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com 1,5 mL contém:

Alfaporactanto (fração fosfolipídica de pulmão porcino) 120 mg

Excipientes: cloreto de sódio e água para injeção. Pode conter bicarbonato de sódio, utilizado para ajuste de pH, quando necessário.

Cada frasco-ampola com 3,0 mL contém:

Alfaporactanto (fração fosfolipídica de pulmão porcino) 240 mg

Excipientes: cloreto de sódio e água para injeção. Pode conter bicarbonato de sódio, utilizado para ajuste de pH, quando necessário.

Curosurf[®] é um surfactante natural, preparado a partir de pulmões de porcos, contendo quase que exclusivamente lípides polares, principalmente fosfatidilcolina (aproximadamente 70% do conteúdo de fosfolípidos totais) e aproximadamente 1% de proteínas específicas hidrofóbicas de baixo peso molecular SP-B e SP-C.

Composição por mL de suspensão: 80 mg/mL de fração fosfolipídica de pulmão porcino, o equivalente a cerca de 74 mg/mL de fosfolípidos totais e 0,9 mg/mL de proteínas hidrofóbicas de baixo peso molecular.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Curosurf[®] é indicado para o uso profilático e tratamento de recém-nascidos prematuros com Síndrome de Desconforto Respiratório (SDR) ou Doença da Membrana Hialina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos internacionais de ampla casuística documentaram os efeitos terapêuticos de **Curosurf**[®] em recém-nascidos com SDR. Crianças prematuras tratadas com **Curosurf**[®] (uma dose única de 2,5 mL/kg equivalente a 200 mg/kg de fosfolípidos) apresentaram uma melhora rápida e dramática da oxigenação, com redução da FiO₂, aumento da PaO₂ e das relações PaO₂/FiO₂ e da a/APO₂; houve redução da taxa de mortalidade e da incidência de complicações pulmonares importantes. A administração de uma segunda ou uma terceira dose de 100 mg/kg demonstrou uma redução suplementar na incidência de pneumotórax e da taxa de mortalidade.¹⁻⁵

Um total de 146 recém-nascidos pré-termo, acompanhados em seis países europeus (8 Unidades de Terapia Intensiva Neonatal) foram admitidos em um estudo controlado e randomizado. Os critérios para admissão incluíam peso ao nascimento entre 700 e 2.000 g, idade pós-natal entre 2 - 15 horas e SDR caracterizada como grave (ventilação mecânica, com FiO₂ > 0,6). Foram excluídas do estudo crianças nas quais havia evidência de ruptura prolongada das membranas (por três semanas), hemorragia intraventricular de graus III ou IV, asfixia grave ao nascimento ou ainda, caso tivesse sido evidenciada a presença de anomalias congênitas importantes. Os dois grupos de pacientes, aqueles tratados com **Curosurf**[®] e os controles, eram comparáveis quanto ao peso, idade gestacional e FiO₂ por ocasião do tratamento. Os recém-nascidos foram tratados com dose única de **Curosurf**[®] (200 mg/kg), administrada quando se apresentavam com idade média de nove horas. Os recém-nascidos tratados evidenciaram acentuada melhora da oxigenação no prazo de cinco minutos após a administração do surfactante, conforme pôde ser comprovado através de aumento de três vezes na relação PaO₂/FiO₂ (pressão arterial de oxigênio/fração inalada de oxigênio). Após seis horas, esta relação permanecia ainda 98% mais elevada do que a observada nos controles (p < 0,001). O tratamento com **Curosurf**[®] correlacionou-se à redução estatisticamente significativa do índice de mortalidade, que caiu de 51% para 31% (p < 0,05), assim como também na incidência de pneumotórax (18% contra 35% nos controles, p < 0,05) e de enfisema intersticial pulmonar (23% contra 39% nos controles, p < 0,05). A proporção de crianças que sobreviveram sem displasia broncopulmonar e receberam tratamento foi duas vezes maior

que a proporção verificada entre os controles (55% contra 26%, $p < 0,001$). Muito embora a incidência de hemorragia intraventricular nos bebês tratados tenha se reduzido de 55% para 47%, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Os dados apresentados indicam que o tratamento da síndrome do desconforto respiratório grave com surfactante exógeno leva à rápida melhora na troca gasosa, a qual é refletida pela significativa elevação nas relações $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e a/APO_2 e - o que se apresenta como característica mais importante - correlaciona-se também à redução da mortalidade.¹

Na medida em que o Estudo Multicêntrico Europeu¹ revelou a presença de correlação entre a eficácia clínica e os níveis basais de FiO_2 , deu-se início a um novo estudo europeu denominado Estudo Clínico com Emprego de Tratamento "Precoce versus Tardio", que visava avaliar se o tratamento precoce oferecia vantagens quando comparado ao tratamento tardio. Neste novo estudo, os casos randomizados ao tratamento "precoce" (40% de oxigênio) receberam **Curosurf**[®] através de dose única (200 mg/kg), ao passo que os bebês randomicamente alocados para tratamento "tardio" somente recebiam tratamento com a mesma dose caso se mostrasse necessário o emprego de $\text{FiO}_2 \geq 0,6$ dentro do prazo de 48 horas. Desta forma, a estruturação do estudo tornou possível a avaliação dos efeitos de **Curosurf**[®] em recém-nascidos que apresentem formas menos graves de SDR e, ao mesmo tempo, garante a plena adequação do estudo às exigências éticas quanto à administração de **Curosurf**[®] a todos recém-nascidos onde se verifique a necessidade de administração de oxigênio à concentração de 60%. De um total de 182 recém-nascidos admitidos ao estudo, 86 foram alocados ao tratamento "precoce" e 96 aos controles, dos quais 49 receberam tratamento "tardio". Os outros 47 bebês remanescentes não foram tratados. A análise subsequentemente realizada evidenciou que não houve diferenças estatísticas quanto à incidência de complicações, sendo que o índice de mortalidade foi o mesmo nos dois subgrupos controles. Após 28 dias, evidenciaram-se diferenças significantes em favor do grupo submetido a tratamento precoce no que tange à mortalidade ou displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular (Graus III ou IV), tempo total de oxigenoterapia e tempo de permanência sob ventilação mecânica (IPPV), assim como também se verificou tendência favorável nesse mesmo grupo no que se refere à incidência de pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial e enterocolite necrosante. O principal dado obtido nesse estudo refere-se ao fato de que o tratamento "precoce", administrado quando a FiO_2 se situou entre 0,4 - 0,6, associou-se à redução na mortalidade e também à diminuição na incidência de hemorragia intraventricular, quando comparada ao tratamento "tardio", utilizado em crianças onde houve necessidade do emprego de $\text{FiO}_2 \geq 0,60$. Houve também redução no tempo de permanência sob ventilação mecânica e tempo de uso de oxigênio quando o tratamento foi ministrado "precocemente" para crianças com SDR caracterizada como de moderada gravidade, sendo que tais predicados podem se correlacionar à redução nos custos associados ao tratamento neonatal. Os dados sugerem que o tratamento com surfactante, quando a SDR se caracteriza como de gravidade moderada, impede ou reverte a progressão natural da doença em pelo menos 50% dos casos, diminuindo também o risco de complicações graves.²

Através deste importante estudo, que pode ser considerado como de suma importância para a definição do melhor esquema terapêutico para o tratamento de casos graves de Síndrome do Desconforto Respiratório, quando se requer ventilação mecânica com uso de fração inspirada de oxigênio $\geq 0,6$, procedeu-se à comparação entre a administração de dose única à administração de múltiplas doses de **Curosurf**[®]. Neonatos pré-termo (peso ao nascimento entre 700 e 2000 g) acometidos por grave SDR foram randomizados em dois grupos. Em ambos os grupos, as crianças receberam **Curosurf**[®], na dose de 200 mg/kg, imediatamente após ter-se procedido à randomização, em conformidade com o estabelecido no protocolo do Estudo Multicêntrico Europeu. Nos neonatos randomizados para que recebessem tratamento com emprego de doses múltiplas, foram instiladas duas doses adicionais (100 mg/kg em cada uma delas) de **Curosurf**[®] (12 e 24 horas após a dose inicial), desde que as crianças ainda se encontrassem necessitando de ventilação mecânica com $FiO_2 > 0,21$. Em ambos os grupos (dose única: $n = 176$; dose múltipla: $n = 167$) observou-se rápida melhora na oxigenação, refletida pelo aumento de três vezes na relação entre as tensões arterial e alveolar de oxigênio, observado no período de cinco minutos após o tratamento com surfactante. Foi efetuada em 343 neonatos análise final dos dados sobre a evolução observada após 28 dias. O tratamento realizado através da administração de doses múltiplas correlacionou-se à significativa redução adicional na incidência de pneumotórax (9% contra 18%, $p < 0,01$) e também na mortalidade (21% contra 13%, $p < 0,05$), enquanto os índices permaneceram inalterados em relação aos outros parâmetros. Com base nesses dados, concluiu-se que o tratamento efetuado através do emprego de múltiplas doses de surfactante é mais eficaz que o tratamento onde se emprega dose única nos casos graves da síndrome do desconforto respiratório, reduzindo ainda mais a incidência de pneumotórax e diminuindo os índices de mortalidade.³

Este estudo comparou o início da resposta clínica e a segurança de dois surfactantes, alforactante (**Curosurf**[®], Chiesi Farmaceutici Spa, Parma, Itália) e beractante (Survanta[®], Ross Laboratories, Columbus, OH), para tratamento de Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) em prematuros com peso de 750-1750 g ao nascimento e idade gestacional inferior a 35 semanas. Foi realizado um estudo comparativo, em 20 centros, prospectivo, randomizado e cego. Bebês prematuros ($n = 293$) com SDR, foram randomizados para receber uma dose inicial de 100 ($n = 96$) ou 200 ($n = 99$) mg/kg de alforactante ou 100 ($n = 98$) mg/kg de beractante. Todas as doses adicionais foram de 100 mg/kg. O início da resposta clínica após a primeira dose foi estudado comparando mudanças na fração de oxigênio inspirado (FiO_2) entre 0 e 6 horas, medidas utilizando a área sob a curva ($FiO_2 AUC_{0-6}$); outros resultados foram avaliados em toda coorte no dia 28 do tratamento, e para os recém-nascidos com idade gestacional inferior a 32 semanas, na 36ª semana de idade pós-gestacional. Descobriu-se que o valor médio $FiO_2 AUC_{0-6}$ para o grupo que recebeu alforactante 100 e 200 mg/kg foi significativamente inferior ao valor médio $FiO_2 AUC_{0-6}$ para o grupo beractante ($p < 0,005$), mas não foram diferentes entre si. Outros resultados não foram diferentes entre os três grupos para toda coorte, mas em recém-nascidos com idade gestacional inferior a 32 semanas, a mortalidade até 36 semanas de idade pós-gestacional foi significativamente menor no grupo alforactante 200 mg/kg quando comparado com o grupo beractante (3% contra

11%; $p = 0,034$) ou com o grupo alforactante 100 mg/kg (3% contra 11%, $p = 0,046$). A necessidade de dose adicional de surfactante foi significativamente menor em recém-nascidos tratados com uma dose inicial de 200 mg/kg de alforactante em comparação ao grupo tratado com beractante ($p < 0,002$).

O tratamento com alforactante (dose inicial de 200 mg/kg) resultou em redução rápida do oxigênio suplementar com menos doses adicionais de surfactante versus o tratamento com beractante em lactentes de idade gestacional inferior a 35 semanas, com SDR, e reduziu significativamente a mortalidade ($p < 0,05$) quando comparado tanto com o beractante quanto com o alforactante (dose de 100 mg/kg) em lactentes de idade gestacional inferior a 32 semanas com SDR.⁴

O objetivo deste estudo clínico prospectivo, multicêntrico, realizado em 18 hospitais na Itália, foi avaliar a eficácia do **Curosurf**[®], administrado no nascimento para prevenir o desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) em recém-nascidos prematuros. 287 bebês com idade gestacional de 24-30 semanas foram randomizados para o tratamento profilático com **Curosurf**[®] (80 mg/mL; dose de 200 mg/kg) ou para o grupo controle que não recebe nenhum tratamento com surfactante na sala de parto. Bebês em ambos os grupos eram elegíveis para o tratamento de resgate com surfactante (200 mg/kg) se desenvolvessem sintomas clínicos da SDR e necessitassem de ventilação mecânica. O principal objetivo era obter, no grupo de profilaxia, uma redução de 30% na incidência de SDR grau 3-4. A idade média gestacional foi de 28 semanas em ambos os grupos e a média de peso ao nascimento de 1010 e 1002 g, para profilaxia e controle, respectivamente. Houve uma redução de 32% na incidência da SDR grau 3-4 no grupo profilaxia ($p < 0,05$). Isto foi associado com uma redução significativa da média da fração máxima de oxigênio inspirado (0,57% contra 0,66%, $p < 0,01$), uma diminuição da incidência de enfisema pulmonar intersticial (7% contra 14%, $p < 0,05$) e uma menor mortalidade (21% contra 35%, $p < 0,01$). Complicações desfavoráveis combinadas (mortalidade + displasia broncopulmonar e/ou hemorragia intraventricular grau 3-4 e/ou retinopatia da prematuridade grau 2-4) foram significativamente menores na profilaxia do que no grupo controle (41% contra 58%, $p < 0,01$). Os efeitos favoráveis do tratamento profilático foram igualmente registrados em todas as faixas etárias, inclusive nos bebês com menor idade gestacional (24-25 semanas). Múltiplas e lógicas análises de regressão confirmaram que a idade gestacional elevada e profilaxia com surfactante foram, de forma independente, associadas com um menor grau de SDR ($p = 0,0001$ e $p = 0,0008$, respectivamente) e uma menor mortalidade ($p = 0,0001$ e $p = 0,0045$, respectivamente). O estudo concluiu que a profilaxia com **Curosurf**[®] efetivamente previne a SDR em recém-nascidos com idade gestacional entre 24 e 30 semanas.⁵

Um estudo clínico espontâneo (NINSAPP) comparou a administração de **Curosurf**[®] com a técnica LISA e a técnica padrão (intubação, administração e ventilação mecânica) em dois grupos de recém-nascidos prematuros com SDR e idade gestacional entre 23 e 27 semanas (grupo LISA: $n = 108$ e grupo controle: $n = 105$). A técnica LISA foi não inferior à técnica padrão em relação ao desfecho primário (sobrevida sem displasia broncopulmonar às 36 semanas de gestação). Nos desfechos secundários a técnica LISA

foi superior no aumento da sobrevida sem complicações maiores e na redução da frequência de outras morbidades associadas à prematuridade. A necessidade de ventilação mecânica foi significativamente reduzida com a técnica LISA.⁶

Referências Bibliográficas:

1. Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant Replacement Therapy for severe respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. **Pediatrics**. 1988 Nov; 82(5):683-91.
2. Bevilacqua G, Halliday HL, Parmigiani S, Robertson B on behalf of the collaborative European Multicenter Study Group. Randomized multicentre trial of treatment with porcine natural surfactant for moderately severe neonatal respiratory distress syndrome. **J Perin Med**. 1993; 21(5):329-40.
3. Speer C, Robertson B, Cursted T, et al. Randomized European Multicenter Trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal Respiratory Distress Syndrome: single versus multiple doses of Curosurf[®]. **Pediatrics**. 1992 Jan;89(1):13-20.
4. Ramanathan R. et al. A Randomized, Multicenter Masked Comparison Trial of Poractant Alfa (Curosurf[®]) versus Beractant (Survanta[®]) in the Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. **Am J Perinatol**. 2004 Apr; 21(3):109-19.
5. Bevilacqua G. et al. Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth: a multicentre prospective randomized trial. **J Perinat Med**. 1996; 24(6):609-20.
6. Kribs. A, Roll C, Göpel W, et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: A randomised clinical trial. **JAMA Pediatr**. 2015 Aug; 169(8):723-30.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O surfactante pulmonar é uma mistura de substâncias, principalmente fosfolípidos e proteínas específicas, que reveste a camada interna dos alvéolos e com capacidade de diminuir a tensão superficial do pulmão. Esta atividade que diminui a tensão superficial é essencial para estabilizar os alvéolos e evitar o seu colapso ao final da expiração, de tal forma que é possível a manutenção adequada da troca gasosa durante o ciclo ventilatório.

A deficiência de surfactante pulmonar, seja qual for a causa, acarreta insuficiência respiratória grave em crianças pré-termo e é conhecida como Síndrome do Desconforto Respiratório (Respiratory Distress Syndrome – SDR) ou Doença da Membrana Hialina (Hyaline Membrane Disease – DMH). A SDR é a causa principal da mortalidade e

morbidade aguda no recém-nascido pré-termo e pode ser responsável por sequelas respiratórias e neurológicas a longo prazo.

Curosurf[®] foi desenvolvido para compensar essa deficiência do surfactante pulmonar endógeno através da administração de surfactante exógeno na intimidade das vias aéreas baixas. As propriedades de superfície de **Curosurf**[®] favorecem a sua distribuição uniforme nos pulmões e a difusão pelas interfaces ar-líquido nos alvéolos.

Propriedades Farmacocinéticas

A ação farmacológica de **Curosurf**[®] ocorre logo após a administração do medicamento. Os estudos clínicos demonstram que os recém-nascidos tratados evidenciaram acentuada melhora da oxigenação no prazo de cinco minutos após a administração do surfactante, com aumento de três vezes na relação PaO₂/FiO₂ (pressão arterial de oxigênio/fração inalada de oxigênio).

Curosurf[®] permanece em sua maior parte no pulmão após administração intratraqueal, com uma vida-média de dipalmitoil-fosfatidilcolina marcada no C¹⁴ de 67 horas em coelhos recém-nascidos. Podem ser encontrados apenas traços de lípidos do surfactante no soro e outros órgãos, além dos pulmões, 48 horas após a administração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente.

Não são conhecidas contraindicações específicas até o presente momento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Curosurf[®] deverá ser utilizado somente em ambiente hospitalar por médicos com preparação e experiência na área de cuidados e ressuscitação de crianças prematuras e onde existam condições adequadas para ventilação e monitorização de crianças com SDR.

Antes de iniciar o tratamento com **Curosurf**[®], as condições clínicas gerais do bebê devem ser estabilizadas. Correção da acidose, hipotensão, anemia, hipoglicemia e hipotermia também são recomendadas.

Em caso de refluxo, a administração de **Curosurf**[®] deve ser interrompida e, se necessário, a pressão de pico inspiratório no ventilador deve ser aumentada até ocorrer a desobstrução do tubo endotraqueal.

Os bebês cuja ventilação tornar-se bastante insuficiente durante ou logo após a administração podem estar com o tubo endotraqueal preenchido com muco, especialmente se foram observadas secreções pulmonares antes da administração de **Curosurf**[®].

Aspirar o recém-nascido antes de administrar a dose pode diminuir a probabilidade de obstrução do tubo endotraqueal com muco. Se houver suspeita de obstrução do tubo

endotraqueal e a aspiração não for suficiente para sua desobstrução, o tubo endotraqueal deve ser substituído imediatamente.

No entanto, a aspiração de secreção traqueal não é recomendada, pelo menos, até seis horas após a administração, com exceção das condições que ameacem a vida.

Em caso de ocorrência de episódios de bradicardia, hipotensão e redução da saturação de oxigênio (ver Reações Adversas) a administração de **Curosurf**[®] deve ser interrompida e medidas adequadas para normalizar a frequência cardíaca devem ser consideradas e realizadas. Após a estabilização, a criança ainda pode ser tratada com acompanhamento adequado dos sinais vitais.

Após a administração de **Curosurf**[®], a complacência pulmonar (expansão do tórax) e oxigenação podem melhorar rapidamente, exigindo um rápido ajuste das configurações de ventilador sem esperar pela confirmação do controle de gás sanguíneo.

A melhoria da troca gasosa alveolar pode resultar em um rápido aumento da concentração de oxigênio arterial; portanto, um rápido ajuste da concentração de oxigênio inspirado deve ser feito para evitar hiperóxia. A fim de manter os valores de oxigenação sanguíneos adequados, além de análises periódicas dos gases sanguíneos, o monitoramento contínuo da PaO₂ transcutânea ou saturação de oxigênio também é aconselhável.

A Pressão Nasal Positiva Contínua (nCPAP) pode ser utilizada para continuar o tratamento, mas somente em unidades equipadas para realizar esta técnica.

Crianças tratadas com surfactante devem ser cuidadosamente monitoradas em relação aos sinais de infecção. Nos primeiros sinais de infecção, a criança deve ser imediatamente tratada com antibiótico apropriado.

Em caso de resposta insatisfatória ao tratamento com **Curosurf**[®] ou recaída rápida, é aconselhável considerar a possibilidade de outras complicações relacionadas à imaturidade, tais como persistência do canal arterial ou outras doenças pulmonares, como pneumonia, antes da administração da dose seguinte.

Recém-nascidos cujas mães tiveram prolongada ruptura de membranas (superior a 3 semanas) podem apresentar algum grau de hipoplasia pulmonar e podem não mostrar uma resposta ótima ao surfactante exógeno.

Com a administração de surfactante é esperado reduzir a gravidade da SDR, mas não se pode esperar a eliminação total da morbidade e mortalidade associadas com nascimento prematuro, pois os recém-nascidos prematuros podem apresentar outras complicações associadas com sua imaturidade. Após a administração de **Curosurf**[®], uma depressão transitória da atividade elétrica cerebral com duração de 2 a 10 minutos tem sido relatada. Isso foi observado em apenas um estudo e seu impacto não é claro.

Quando **Curosurf**[®] é administrado com a técnica LISA, tem sido relatado um aumento da frequência de bradicardia, apneia e redução da saturação de oxigênio. Estes eventos são geralmente de curta duração, sem consequências durante a administração e facilmente gerenciados. Caso esses eventos se agravem, a administração do surfactante deve ser interrompida e as complicações devem ser tratadas.

Profilaxia com surfactante deve ser realizada somente em salas de parto com instalações adequadas e de acordo com as seguintes recomendações:

- A profilaxia (dentro de 15 minutos do nascimento) deve ser dada a quase todos os bebês com menos de 27 semanas de gestação;
- A profilaxia deve ser considerada para bebês nascidos com mais de 26 semanas e menos de 30 semanas de gestação se for necessária intubação na sala de parto ou se a mãe não recebeu corticosteroide pré-natal;
- Quando um corticosteroide pré-natal houver sido administrado, o surfactante somente será utilizado se houver desenvolvimento de SDR;
- Considerando outros fatores de risco, a profilaxia deve também ser considerada em prematuros quando qualquer um dos seguintes fatores estiver presente: asfixia perinatal, diabetes materna, gravidez múltipla, sexo masculino, antecedentes familiares de SDR e cesariana.

Em todos os recém-nascidos prematuros, recomenda-se que o surfactante seja administrado utilizando resgate precoce ou abordagens seletivas, aos primeiros sinais de SDR.

Não há informações disponíveis sobre os efeitos do uso de doses iniciais diferentes de 100 ou 200 mg/kg, doses com uma frequência maior (intervalo menor do que a cada 12 horas), ou a administração de **Curosurf**[®] após 15 horas do diagnóstico de SDR.

A administração do **Curosurf**[®] em prematuros com hipotensão severa não foi estudada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Proteger do calor.

Manter na embalagem original até o momento do uso, para proteger da luz.

O prazo de validade é de 18 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, o medicamento deve ser utilizado imediatamente; qualquer eventual resíduo do medicamento não deve ser utilizado posteriormente.

Após aquecido, o medicamento não poderá ser novamente refrigerado; neste caso, o medicamento deve ser descartado.

Curosurf[®] é uma suspensão estéril, de coloração branca a amarela, disponibilizada em frasco-ampola de vidro incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tratamento de Resgate

A dose inicial recomendada é de 100-200 mg/kg (1,25-2,5 mL/kg), administrado em dose única, logo que possível após o diagnóstico de SDR.

Doses adicionais de 100 mg/kg (1,25 mL/kg), com intervalos de 12 horas entre as doses, também podem ser administradas se SDR for diagnosticada como a causa da persistência ou agravamento do quadro respiratório dos lactentes (dose máxima total de 300-400 mg/kg).

Profilaxia

Uma dose única de 100-200 mg/kg deve ser administrada logo que possível após o nascimento (de preferência, dentro de 15 minutos). Doses adicionais de 100 mg/kg podem ser administradas de 6-12 horas após a primeira dose e então 12 horas depois em crianças que têm sinais persistentes de SDR e mantêm-se dependentes de ventilação mecânica (dose total máxima: 300-400 mg/kg).

Forma de Administração:

Curosurf[®] só deve ser administrado por profissionais treinados e experientes no cuidado, reanimação e estabilização de prematuros.

Curosurf[®] é administrado por via intratraqueal ou intrabronquial em recém-nascidos cuja frequência cardíaca e concentração de oxigênio arterial ou saturação de oxigênio estão sendo constantemente monitorados, o que é geralmente possível em unidades neonatais.

Curosurf[®] está disponível em frascos-ampolas que devem ser mantidos em refrigerador, na temperatura de 2 a 8°C. Antes do uso, o frasco-ampola deve ser aquecido à temperatura ambiente. Este aquecimento pode ser realizado, por exemplo, colocando o frasco entre as mãos por alguns minutos. Depois de aquecido, virar o frasco-ampola de cabeça para baixo algumas vezes, gentilmente, sem agitação, para obter-se uma suspensão homogênea.

A suspensão deverá ser retirada do frasco-ampola utilizando-se uma agulha fina e uma seringa estéril, conforme orientações a seguir:

- 1) Localize o lacre (FLIP UP) sobre a tampa de plástico colorida;
- 2) Levante o lacre e puxe para cima;
- 3) Retire a tampa de plástico com a parte de alumínio para baixo;
- 4) Retire todo o anel puxando o invólucro de alumínio;
- 5) Retire a tampa de borracha para extrair o conteúdo.

Descartar qualquer quantidade residual (não utilizada) deixada no frasco. Não guardar qualquer quantidade residual para administração posterior.

Curosurf® pode ser administrado das seguintes maneiras:

A) Desconectando a criança do ventilador:

Desconectar momentaneamente a criança do ventilador e administrar de 1,25 a 2,5 mL/kg (100-200 mg/kg) da suspensão, em bolus único, diretamente na porção baixa da traqueia através do tubo endotraqueal.

Após a administração, é necessário que a criança seja ventilada manualmente durante um curto período (cerca de 1 minuto), com a mesma mistura de oxigênio usada antes do tratamento a fim de possibilitar uma distribuição uniforme. Pode-se, então, reconectar a criança ao ventilador com os mesmos parâmetros anteriores à administração.

Doses adicionais (1,25 mL/kg equivalente a 100 mg/Kg) podem ser necessárias, podendo ser administradas da mesma maneira.

B) Sem desconectar a criança do ventilador:

Administrar 1,25 a 2,5 mL/kg (100-200 mg/kg) da suspensão, na forma de bolus único, diretamente na porção baixa da traqueia passando um cateter através do orifício de sucção do tubo endotraqueal. Doses adicionais (1,25 mL/kg) podem ser necessárias, devendo ser administradas da mesma maneira.

C) Intubação-Surfactante-Extubação (INSURE)

Há uma terceira opção da administração através de um tubo endotraqueal na sala de parto, ou na unidade neonatal, antes que a ventilação mecânica seja iniciada – neste caso, a ventilação manual poderia ser utilizada e a extubação para CPAP é uma opção. As doses são as mesmas indicadas para as técnicas a e b.

D) Administração menos invasiva de surfactante por meio um cateter fino (LISA)

Alternativamente, em bebês prematuros com respiração espontânea, **Curosurf®** também pode ser administrado por meio da técnica menos invasiva de administração de surfactante (LISA) através do uso de um cateter fino. As doses são as mesmas preconizadas para as técnicas a, b e c. Um cateter de pequeno diâmetro é colocado na traqueia dos bebês em CPAP, garantindo respiração espontânea contínua, com a visualização direta das cordas vocais por laringoscopia. **Curosurf®** é instilado por bolus único por 0,5-3 minutos. Após a instilação de **Curosurf®**, o tubo é removido imediatamente. O tratamento com CPAP deve ser mantido durante todo o procedimento.

Cateteres finos apropriados para o uso pretendido devem ser utilizados para a administração de surfactante.

As crianças que não necessitem de ventilação assistida deverão ser extubadas após a administração de **Curosurf®**.

A melhora das trocas gasosas alveolares ocasiona rápido aumento da concentração arterial de oxigênio, por isso recomenda-se, após a administração, a monitorização

intensiva da gasometria arterial e o ajuste rápido da concentração de oxigênio inspirado visto que geralmente ocorre um aumento imediato da PaO₂ ou da saturação de oxigênio. É recomendável a monitorização contínua da PaO₂ transcutânea ou de saturação de oxigênio a fim de prevenir uma hiperoxigenação, bem como realizar gasometrias periódicas.

População especial

Insuficiência renal ou hepática

A segurança e a eficácia de **Curosurf**[®] em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foram avaliadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Apneia e septicemia podem ocorrer como consequência da imaturidade das crianças.

A ocorrência de hemorragia intracraniana após a instilação de **Curosurf**[®] tem sido relacionada à redução da pressão arterial média e picos iniciais de oxigenação arterial (PaO₂). Recomenda-se evitar altos picos de PaO₂ pelo ajuste do ventilador imediatamente após a instilação.

Em estudos clínicos realizados até o momento, uma leve tendência de aumento da incidência de persistência do canal arterial tem sido relatada em crianças tratadas com **Curosurf**[®] (como acontece com outros surfactantes).

A formação de anticorpos contra as proteínas presentes na formulação de **Curosurf**[®] tem sido observada, mas até agora sem qualquer evidência de relevância clínica.

Os prematuros têm uma incidência relativamente elevada de hemorragia e isquemia cerebrais, relatadas como leucomalácia periventricular e anomalias hemodinâmicas, tais como persistência do canal arterial e persistência da circulação fetal, apesar dos cuidados intensivos prestados. Essas crianças também estão em risco elevado de desenvolver infecções como pneumonia e bacteremia (ou septicemia).

Convulsões podem ocorrer também no período perinatal. Os bebês prematuros também podem comumente desenvolver distúrbios hematológicos e eletrolíticos, que podem ser agravados por doença severa e ventilação mecânica. Para completar o quadro de complicações da prematuridade, podem ocorrer as seguintes desordens diretamente relacionadas à gravidade da doença e uso de ventilação mecânica necessária para a reoxigenação: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial e hemorragia pulmonar. Finalmente, o uso prolongado de altas concentrações de oxigênio e ventilação mecânica está associado com o desenvolvimento da displasia broncopulmonar e retinopatia da prematuridade.

Técnica LISA

Em ensaios clínicos, alguns eventos adversos transitórios e leves, sem consequências durante a administração, foram mais frequentes nos grupos LISA do que nos grupos de

controle com tratamento padrão; em especial: dessaturação de oxigênio (57,4% grupo LISA vs 26,6% grupo controle), apneia (21,8% vs 12,8%), bradicardia (11,9% vs 2,8%), espuma na boca (21,8% vs 2,8%), tosse (7,9% vs 0,9%), engasgo (6,9% vs 1,8%) e espirros (5% vs 0). Essa diferença entre os dois grupos pode ser justificada pelo uso menos frequente de sedação nos grupos LISA versus tratamento padrão. A maioria destes eventos foi facilmente gerenciada.

Durante um estudo clínico comparativo espontâneo (NINSAPP), alguns casos de enterocolite necrotizante (8,4% no grupo com método LISA e 3,8% no grupo com administração padrão - intubação/ventilação mecânica) e perfuração intestinal focal (11,2% no grupo LISA e 10,6% no grupo controle) que necessitaram de cirurgia foram relatados, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Esses eventos podem ser complicações da prematuridade ou consequência de outros tratamentos utilizados nestes bebês prematuros.

As seguintes frequências de reações adversas foram observadas durante ensaios clínicos e/ou uso pós-comercialização:

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): septicemia; hemorragia intracraniana; pneumotórax.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): bradicardia; hipotensão; displasia broncopulmonar; diminuição da saturação de oxigênio, hemorragia pulmonar.

Reação cuja frequência é desconhecida: hiperóxia; cianose neonatal; apneia; anormalidade no eletroencefalograma; complicações na intubação intratraqueal.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não há relatos de superdosagem após administração de **Curosurf**[®]. No entanto, no improvável caso de overdose acidental, e somente se houver efeitos clínicos relevantes na respiração, ventilação ou oxigenação do bebê, deve ser realizada a aspiração do quanto for possível da suspensão e o bebê deve receber tratamento de suporte, com especial atenção ao equilíbrio de fluidos e eletrólitos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0058.0067

Registrado e Importado por:

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros km 39,2

Santana de Parnaíba - SP

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - ® Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 1104525

www.chiesi.com.br

Produzido por: Chiesi Farmaceutici S.p.A. – Parma – Itália

Embalado por (embalagem secundária):

Chiesi Farmaceutici S.p.A. – Parma – Itália ou Chiesi Farmacêutica Ltda. – Santana de Parnaíba – SP – Brasil

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em XX/XX/202X.



CUROSURF_SUS_INJ_100580067_VPS7

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens da bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/04/2013 | 0273901131 | 10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/04/2013 | 0273901131 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/04/2013 | <ul style="list-style-type: none"> • Envio inicial do texto de bula adequado à RDC 47/2009 | VP / VPS | 80 MG/ML SUS INJ CT FR VD TRANS X 1,5 ML e 3,0 ML |
| 21/03/2017 | 0453294175 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 25/05/2016 | 1837960165 | 10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula | 17/03/2017 | <ul style="list-style-type: none"> • O que devo saber antes de usar este medicamento? • Quais os males que este medicamento pode me causar? • Resultados de eficácia • Advertências e precauções • Posologia e modo de usar • Reações adversas | VP / VPS | 80 MG/ML SUS INJ CT FR VD TRANS X 1,5 ML e 3,0 ML |
| 21/07/2017 | 1515245176 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/10/2016 | 2366967164 | 1925 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto a Granel | 17/07/2017 | <ul style="list-style-type: none"> • Dizeres legais | VP / VPS | 80 MG/ML SUS INJ CT FR VD TRANS X 1,5 ML e 3,0 ML |
| | | | | 2366946168 | 1940 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de | | | | |

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens da bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| | | | | | Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária | | | | |
| 1551659/21-8 | 23/04/2021 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | <ul style="list-style-type: none"> • Posologia e modo de usar • Reações adversas • Dizeres legais | VP/VPS | 80 MG/ML SUS INJ CT FR VD TRANS X 1,5 ML e 3,0 ML |
| A ser gerado | A ser gerado | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 17/06/2025 | 0806250/25-1 | 11982 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Menor (*) | NA | -CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO/ ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? -DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 80 MG/ML SUS INJ CT FR VD TRANS X 1,5 ML e 3,0 ML |