

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

Pr **CUROSURF^{MD}**

poractant alfa

Suspension, 80 mg de surfactant/ml, intratrachéal

Surfactant pulmonaire (porcin)

Fabricant :

Chiesi Farmaceutici, S.p.A.

26/A Via Palermo

Parma 43122

Italie

Date d'approbation initiale :

17 janvier 2000

Date de révision :

22 juillet 2021

Importé et distribué par :

Methapharm Inc.

81 Sinclair Boulevard

Brantford, ON N3S 7X6

N° de contrôle de la présentation : 241424

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Indications, Patients pédiatriques (1.0)	06/2021
Mises en garde et précautions importantes (3.0)	06/2021
Posologie et mode d'administration, Considérations posologiques (4.1)	06/2021
Posologie et administration, Administration (4.3)	06/2021
Avertissements et précautions, Généralités (8.0)	06/2021
Avertissements et précautions, Troubles immunitaires (8.0)	06/2021
Mises en garde et précautions, Troubles ophtalmologiques (8.0)	06/2021

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET DE PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.3 Administration.....	8
4.4 Dose oubliée.....	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 DESCRIPTION	11
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
8.1 Populations particulières.....	15
8.1.1 Femmes enceintes.....	15
8.1.2 Allaitement	15
8.1.3 Enfants	15
9 EFFETS INDÉSIRABLES	15
9.1 Aperçu des effets indésirables.....	15
9.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
9.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques	21
9.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	21
9.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	22
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
10.1 Vue d'ensemble.....	22
10.2 Interactions médicament-médicament.....	22
10.3 Interactions entre le médicament et les aliments.....	22
10.4 Interactions médicament-plante médicinale	22
10.5 Interactions entre le médicament et les essais en laboratoire.....	22
11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
11.1 Mode d'action	22
11.2 Pharmacodynamique	23

11.3	Pharmacocinétique.....	23
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	24
13	INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		25
14	DONNÉES PHARMACEUTIQUES	25
15	ÉTUDES CLINIQUES	26
15.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude ...	26
15.2	Résultats des études.....	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	30
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS		32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Curosurf^{MD} (poractant alfa) est indiqué pour :

- le traitement du syndrome de détresse respiratoire (SDR) chez les nourrissons prématurés.

Pour le traitement des nourrissons prématurés présentant des signes cliniques d'un déficit en surfactant et/ou de SDR confirmé par radiographie et nécessitant une ventilation mécanique, il faut administrer la première dose de Curosurf dès que possible, de préférence dans les 6 heures suivant la naissance. Sur la base des résultats d'essais cliniques, les meilleurs résultats sont obtenus lorsque Curosurf est administré dès le début du SDR chez les nourrissons dont l'âge gestationnel est inférieur à 30 semaines, ou dont le poids à la naissance est inférieur à 1500 g.

Curosurf ne doit être administré que par des personnes ayant reçu une formation et possédant de l'expérience en soins et en réanimation des nourrissons prématurés. L'état général du nourrisson doit d'abord être stabilisé. Les nourrissons recevant un traitement par Curosurf doivent se soumettre à des évaluations cliniques et à des analyses de laboratoire fréquentes afin que l'oxygène et l'assistance respiratoire puissent être modifiés en fonction des changements dans leur respiration. Une prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si un diagnostic adéquat a été posé et que si des installations de traitement sont accessibles dans l'immédiat.

1.1 Enfants

Enfants : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Curosurf chez les prématurés ont été établies.

1.2 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée, donc Santé Canada n'a pas autorisé d'indication gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

Curosurf est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients contenus dans la formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du conditionnement. Pour consulter une liste complète, voir [FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

Aucune contre-indication spécifique n'a été définie.

3 ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET DE PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Curosurf est destiné à une utilisation intratrachéale seulement (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Curosurf ne doit être administré que par des personnes formées et ayant de l'expérience en soins et en réanimation des prématurés. Avant d'administrer Curosurf, l'état général du nourrisson devrait être stabilisé (voir [INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités](#) ainsi que [Surveillance et épreuves de laboratoire](#) ci-dessous).
- L'administration de surfactants exogènes, dont Curosurf, peut rapidement affecter l'oxygénation et la compliance pulmonaire. Par conséquent, des évaluations cliniques et de laboratoire fréquentes sont nécessaires pour déterminer les modifications de la concentration en oxygène et des réglages du ventilateur (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et tests de laboratoire](#) ci-dessous).
- L'administration de Curosurf peut causer de la bradycardie, de l'hypotension, une obstruction de la sonde endotrachéal, de l'apnée, une obstruction des voies respiratoires et une désaturation en oxygène. Cesser l'administration et prendre les mesures appropriées pour atténuer de tels problèmes. L'administration peut commencer une fois que le patient est stable (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- POUR ADMINISTRATION INTRATRACHÉALE UNIQUEMENT.
- Pour les nourrissons nécessitant une ventilation mécanique, Curosurf est administré par voie intratrachéale par instillation à travers un cathéter français à cinq extrémités, avec une brève déconnexion de la sonde endotrachéale du ventilateur (voir [4.3 Administration](#) à l'aide des méthodes d'administration conventionnelles). Avant d'administrer Curosurf, s'assurer que la sonde endotrachéale est bien placée et perméable. À la discrétion du clinicien, la sonde endotrachéale peut être aspirée avant l'administration de Curosurf. L'état du nourrisson devrait être stabilisé avant l'administration de Curosurf.
- Chez les prématurés en respiration spontanée, Curosurf peut être administré par la technique d'administration moins invasive de surfactant (LISA) à l'aide d'un cathéter mince (voir [4.3 Administration](#) à l'aide de la méthode LISA).
- Curosurf doit être administré par des cliniciens ayant de l'expérience en intubation, en gestion de la ventilation et en soins généraux des prématurés ou sous la supervision de ceux-ci.
- Des améliorations marquées de l'oxygénation peuvent survenir dans les minutes suivant l'administration de Curosurf. Par conséquent, une observation clinique fréquente et minutieuse ainsi qu'une surveillance artérielle ou transcutanée de l'oxygénation systémique sont essentielles pour éviter l'hyperoxie, qui pourrait entraîner une augmentation de

l'incidence des hémorragies intracrâniennes. Si la saturation en oxygène dépasse 95 %, la FiO₂ devrait être rapidement réduite jusqu'à ce qu'elle atteigne de 90 à 95 % et, si nécessaire, la pression inspiratoire maximale du ventilateur devrait être réduite. Le fait de ne pas réduire rapidement la pression inspiratoire ventilatoire peut entraîner une distension pulmonaire et des fuites pulmonaires fatales. La ventilation assistée ne doit pas être interrompue brusquement afin de ne pas augmenter le risque d'apnée.

- Des épisodes transitoires de bradycardie, d'hypotension, d'obstruction du tube endotrachéal, d'apnée, d'obstruction des voies respiratoires et de désaturation en oxygène ont été observés pendant la procédure d'administration de Curosurf par tube endotrachéal ou tube mince (technique LISA). Ces événements nécessitent d'interrompre l'administration de Curosurf et de prendre les mesures appropriées pour atténuer le problème. Après stabilisation, le dosage peut reprendre avec une surveillance appropriée.
- Les nourrissons dont la ventilation devient nettement altérée pendant ou peu après l'administration peuvent avoir un bouchon muqueux de la sonde endotrachéale, en particulier si les sécrétions pulmonaires étaient importantes avant l'administration du médicament. L'aspiration de tous les nourrissons avant l'administration peut réduire la probabilité de bouchons muqueux obstruant la sonde endotrachéale. Si une obstruction de la sonde endotrachéale par de tels bouchons est suspectée et que l'aspiration ne réussit pas à éliminer l'obstruction, la sonde endotrachéale bloquée doit être remplacée immédiatement.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose initiale de Curosurf est de 2,5 ml/kg (200 mg/kg) de poids de naissance. Cette dose peut être déterminée à partir du tableau posologique de Curosurf ci-dessous. Cette dose est administrée dans chaque bronche principale au moyen d'une sonde d'alimentation pour assurer une bonne distribution (et non dans la trachée inférieure).

Doses répétées

Jusqu'à deux doses répétées de 1,25 ml/kg (100 mg/kg) de poids de naissance chacune peuvent être administrées à l'aide de la technique décrite pour la dose initiale. Les doses répétées doivent être administrées à intervalles d'environ 12 heures chez les nourrissons qui restent intubés et chez qui le SDR est considéré comme responsable de l'état respiratoire persistant ou se détériorant. La dose totale maximale recommandée (somme de la dose initiale et des deux doses répétées) est de 5 ml/kg (de 300 à 400 mg/kg).

Tableau 1 Tableau posologique de Curosurf

Poids (grammes)	CHAQUE DOSE (ml)		Poids (grammes)	CHAQUE DOSE (ml)	
	DOSE INITIALE 2,5 ml/kg	DOSE RÉPÉTÉE 1,25 ml/kg		DOSE INITIALE 2,5 ml/kg	DOSE RÉPÉTÉE 1,25 ml/kg
De 600 à 650	1,60	0,80	De 1 301 à	3,30	1,65
De 651 à 700	1,70	0,85	1 350	3,50	1,75
De 701 à 750	1,80	0,90	De 1 351 à	3,60	1,80
De 751 à 800	2,00	1,00	1 400	3,70	1,85
De 801 à 850	2,10	1,05	De 1 401 à	3,80	1,90
De 851 à 900	2,20	1,10	1 450	4,00	2,00
De 901 à 950	2,30	1,15	De 1 451 à	4,10	2,05
De 951 à	2,50	1,25	1 500	4,20	2,10

Poids (grammes)	CHAQUE DOSE (ml)		Poids (grammes)	CHAQUE DOSE (ml)	
	DOSE INITIALE 2,5 ml/kg	DOSE RÉPÉTÉE 1,25 ml/kg		DOSE INITIALE 2,5 ml/kg	DOSE RÉPÉTÉE 1,25 ml/kg
1 000	2,60	1,30	De 1 501 à	4,30	2,15
De 1 001 à	2,70	1,35	1 550	4,50	2,25
1 050	2,80	1,40	De 1 551 à	4,60	2,30
De 1 051 à	3,00	1,50	1 600	4,70	2,35
1 100	3,10	1,55	De 1 601 à	4,80	2,40
De 1 101 à	3,20	1,60	1 650	5,00	2,50
1 150			De 1 651 à		
De 1 151 à			1 700		
1 200			De 1 701 à		
De 1 201 à			1 750		
1 250			De 1 751 à		
De 1 251 à			1 800		
1 300			De 1 801 à		
			1 850		
			De 1 851 à		
			1 900		
			De 1 901 à		
			1 950		
			De 1 951 à		
			2 000		

4.3 Administration

Inspecter Curosurf visuellement pour détecter toute décoloration avant l'administration. La couleur de Curosurf va de blanc à blanc crème. Un léger changement de couleur, vers le jaune, peut se produire lors du vieillissement, sans dégradation du produit.

Avant son utilisation, le flacon doit être lentement réchauffé jusqu'à la température ambiante (en le plaçant dans un incubateur pendant environ une heure ou dans un bain thermostaté pendant environ trois minutes), puis délicatement retourné à l'envers afin d'obtenir une suspension uniforme. NE PAS SECOUER. Voir [CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#) ainsi que [INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION](#).

Utilisation avec administration conventionnelle

Curosurf est administré par voie intratrachéale par instillation à travers un cathéter français à cinq extrémités (coupé à une longueur standard de 8 cm) inséré dans la sonde endotrachéale du nourrisson, avec l'extrémité positionnée de façon distale dans la sonde endotrachéale.

Retirer lentement tout le contenu du flacon de Curosurf dans une seringue en plastique de 3 ou 5 ml à l'aide d'une aiguille de gros calibre (par exemple, au moins de calibre 20).

Fixer le cathéter français à cinq extrémités prédécoupé à une longueur de 8 cm à la seringue. Remplir le cathéter de Curosurf. Jeter l'excès de Curosurf par le cathéter afin qu'il ne reste dans la seringue que la dose totale à administrer. Le cathéter ne doit pas dépasser de la sonde endotrachéale.

Avant d'administrer Curosurf, s'assurer que la sonde endotrachéale est bien placée et perméable. À la discrétion du clinicien, la sonde endotrachéale peut être aspirée avant l'administration de Curosurf. L'état du nourrisson devrait être stabilisé avant l'administration de Curosurf.

Immédiatement avant l'administration de Curosurf, les réglages du ventilateur du nourrisson doivent être modifiés pour obtenir un débit de 40 à 60 respirations/minute, un temps inspiratoire de 0,5 seconde et un apport d'oxygène suffisant afin de maintenir une SaO₂ supérieure à 92 % pour cette dose initiale uniquement. Le nourrisson doit être maintenu dans une position neutre (tête et corps alignés, sans inclinaison). Déconnecter brièvement le tube endotrachéal du ventilateur. Le cathéter français à cinq extrémités prédécoupé est inséré dans la sonde endotrachéale, et Curosurf est administré en bolus pendant de **2 à 3 secondes**. Le nourrisson doit être positionné de sorte que le côté droit ou gauche dépende de cette aliquote. Une fois la première aliquote instillée, retirer le cathéter de la sonde endotrachéale et ventiler manuellement le nourrisson avec 100 % d'oxygène à raison de 40 à 60 respirations/minute pendant une minute. Ne pas aspirer les voies respiratoires pendant 1 heure après l'instillation du surfactant, sauf en cas de signes d'obstruction importante des voies respiratoires.

Une fois la procédure d'administration terminée, reprendre la gestion du ventilateur et les soins cliniques habituels. Immédiatement après l'administration, il est recommandé d'ajuster la FiO₂ de manière à maintenir une SaO₂ de 92 à 97 %. Dans les essais cliniques, la gestion du ventilateur a été modifiée de façon à maintenir une PaO₂ d'environ 55 mHG, une PaCO₂ de 35 à 45 et un pH supérieur à 7,3.

Application avec la méthode d'administration moins invasive de surfactant (LISA)


Chez les prématurés en respiration spontanée, Curosurf peut être administré par la technique LISA à l'aide d'un cathéter mince. L'assistance par ventilation en pression positive continue (VPPC) peut être poursuivie tout au long de l'administration par cette méthode. La VPPC est une option d'assistance respiratoire non effractive et un moyen d'éviter les effets nocifs de la ventilation sous pression positive (VPP).

Les autres méthodes standard d'instillation de Curosurf, y compris Intubation-surfactant-extubation (INSURE), nécessitent une intubation et une VPP pour son administration. Au lieu de cela, la méthode LISA est utilisée pendant la respiration spontanée avec VPPC.

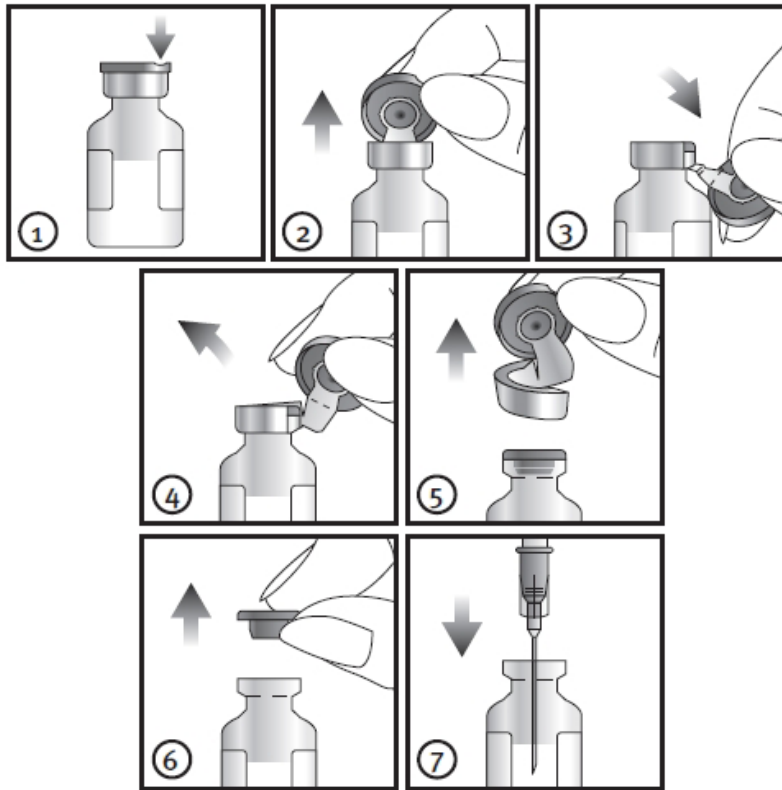
Les doses sont les mêmes que celles indiquées pour les autres modalités. Retirer lentement tout le contenu du flacon de Curosurf dans une seringue en plastique de 3 ou 5 ml à l'aide d'une aiguille de gros calibre (par exemple, au moins de calibre 20).

Un cathéter semi-rigide de petit diamètre (4-5F) avec une marque à 1,5 cm au-dessus de l'extrémité est placé dans la trachée des nourrissons sous ventilation spontanée avec pression expiratoire positive. Le cathéter est placé de façon à ce que cette marque soit au niveau des cordes vocales avec visualisation directe par laryngoscopie. Curosurf est instillé en un seul bolus pendant de **0,5 à 3 minutes**. Ne pas administrer rapidement, car un reflux pourrait se produire. Après l'instillation de Curosurf, le cathéter est immédiatement retiré.

Mode d'emploi

- 1) Localiser l'encoche (FLIP  UP) sur le capuchon en plastique coloré.
- 2) Soulever l'encoche et tirer vers le haut.

- 3) Tirer le capuchon en plastique avec la partie en aluminium vers le bas.
4 et 5) Retirer tout l'anneau en retirant l'enveloppe en aluminium.
6 et 7) Retirer le capuchon en caoutchouc pour extraire le contenu.



4.4 Dose oubliée

Sans objet.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage (délibéré ou accidentel) n'a été signalé après l'administration de Curosurf dans les essais cliniques ou après la mise sur le marché. En cas de surdosage, la plus grande partie possible de la suspension doit être aspirée, et le nourrisson doit être pris en charge avec un traitement de soutien, en accordant une attention particulière à l'équilibre hydrique et électrolytique. D'après les données animales, un surdosage peut entraîner une obstruction aiguë des voies respiratoires.

Pour la gestion d'un surdosage médicamenteux suspecté, communiquez avec votre centre antipoison régional.

6 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de l'enregistrement à la fois du nom de marque et du nom non

exclusif (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs spécifiques au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN), et le numéro de lot et date de péremption du produit fourni.

Tableau 2 Formes de posologie, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes posologiques, concentrations, composition	Ingrédients non médicamenteux
Intratrachéale	Suspension 80 mg de surfactant*/ml en suspension	<ul style="list-style-type: none"> • Bicarbonate de sodium • Chlorure de sodium • Eau pour injection
* Composants individuels du surfactant pulmonaire porcin : phosphatidylcholine, dipalmitoylphosphatidylcholine, phospholipides acides, protéines surfactantes (SP-B et SP-C), acides gras libres, triglycérides et cholestérol		

Curosurf est disponible en flacons de verre transparents stériles, bouchés et prêts à l'emploi contenant 1,5 ml ou 3 ml. Chaque millilitre contient 80 mg de surfactant (extrait) (120 mg de surfactant [extrait]/1,5 ml ou 240 mg de surfactant [extrait]/3 ml) en suspension dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Un flacon par emballage.

7 DESCRIPTION

La suspension de Curosurf pour usage intratrachéal est un surfactant pulmonaire stérile et non pyrogène destiné à un usage intratrachéal uniquement. Il s'agit d'un extrait de poumon porcin naturel composé à 99 % de lipides polaires (principalement des phospholipides) et à environ 1 % de protéines hydrophobes dont le poids moléculaire est faible (protéines associées aux surfactants SP-B et SP-C). Il est mis en suspension dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, ce qui donne une composition qui fournit 80 mg/ml de surfactant (extrait) comprenant 76 mg de phospholipides et environ 1 mg/ml de protéines, dont 0,45 mg est la SP-B. La quantité de phospholipides est calculée à partir de la teneur en phosphore et contient 55 mg de phosphatidylcholine, dont 30 mg de dipalmitoylphosphatidylcholine. Le pH peut être ajusté avec du bicarbonate de sodium à un pH de 6,2 (de 5,5 à 6,5). Curosurf ne contient aucun agent de conservation.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré des [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) au début de la partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

Généralités

Curosurf ne doit être administré que par des personnes formées et ayant de l'expérience en soins, en réanimation et en stabilisation des prématurés.

Avant le début du traitement par Curosurf, l'état général du nourrisson devrait être stabilisé. La correction de l'acidose, de l'hypotension, de l'anémie, de l'hypoglycémie et de l'hypothermie est également recommandée.

Pendant l'administration de Curosurf, des épisodes transitoires de bradycardie, d'hypotension, d'obstruction du tube endotrachéal, d'apnée, d'obstruction des voies respiratoires et de désaturation en oxygène peuvent survenir. Ces événements nécessitent de cesser l'administration de Curosurf et de prendre les mesures appropriées pour atténuer le problème. Une fois que le patient est stable, l'administration peut commencer, avec la surveillance appropriée. L'administration de Curosurf à des prématurés présentant une hypotension sévère n'a pas été étudiée.

Les nourrissons nés après une rupture prolongée des membranes (plus de trois semaines) peuvent ne pas présenter une réponse optimale.

On peut s'attendre à ce que l'administration de surfactant réduise la gravité du SDR, mais elle n'éliminera pas entièrement la mortalité et la morbidité associées à la prématurité, car les prématurés peuvent avoir d'autres complications.

En cas de réponse insatisfaisante au traitement par Curosurf ou de rechute rapide, il est conseillé d'envisager la possibilité d'autres complications de l'immaturation, comme la persistance du canal artériel ou d'autres maladies pulmonaires, telles que la pneumonie, avant l'administration de la dose suivante.

Aucune information n'est disponible quant aux effets de l'administration de doses initiales de Curosurf autres que 1,25 ml/kg (100 mg/kg) ou 2,5 ml/kg (200 mg/kg), de doses ultérieures autres que 1,25 ml/kg (100 mg/kg), de l'administration de plus de trois doses totales, d'une administration plus fréquente qu'aux 12 heures ou du début d'un traitement par Curosurf commençant plus de 15 heures après le diagnostic du SDR. Aucune donnée adéquate n'est disponible sur l'utilisation de Curosurf en association avec des thérapies expérimentales pour le SDR, par exemple la ventilation à haute fréquence.

L'administration de Curosurf à des prématurés présentant une hypotension sévère n'a pas été étudiée.

La complication la plus fréquemment rapportée dans le groupe Curosurf des essais cliniques était **la persistance du canal artériel**, qui a été signalée à un taux plus élevé que dans le groupe ayant reçu le faux traitement. Ce n'est pas une découverte inattendue, car la direction du flux sanguin dans le canal artériel est contrôlée en grande partie par le degré de résistance vasculaire pulmonaire chez les nourrissons atteints du SDR.

Chez la plupart des nourrissons atteints du SDR, la résistance vasculaire pulmonaire diminue à mesure que la récupération du SDR commence, ce qui mène à l'apparition clinique d'une congestion pulmonaire due à une augmentation du flux sanguin de gauche à droite. Étant donné que la thérapie par surfactant entraîne une diminution significative de la résistance vasculaire pulmonaire, la dérivation du sang de gauche à droite dans le canal peut être plus prononcée et donc diagnostiquée plus fréquemment chez les nourrissons qui reçoivent une thérapie par surfactant pour le SDR diagnostiqué (c'est-à-dire, le groupe ayant reçu le traitement de secours).

L'apnée et la septicémie néonatales peuvent survenir en raison de l'immaturation des nourrissons.

Les prématurés présentent une incidence relativement élevée d'hémorragies cérébrales, d'ischémie cérébrale, de leucomalacie périventriculaire et des anomalies hémodynamiques telles que la persistance du canal artériel et la persistance de la circulation fœtale malgré l'administration de soins intensifs. Ces nourrissons courent également un risque élevé de développer des infections, comme la pneumonie et la bactériémie (par exemple, la septicémie).

Les nouveau-nés prématurés développent également fréquemment des troubles hématologiques et électrolytiques qui peuvent être aggravés par une maladie grave et une ventilation mécanique. Pour compléter le tableau des complications de la prématurité, les troubles suivants directement liés à la gravité de la maladie et à l'utilisation de la ventilation mécanique, nécessaires à la réoxygénation, peuvent survenir : pneumothorax, emphysème pulmonaire interstitiel et hémorragie pulmonaire. Enfin, l'utilisation prolongée de fortes concentrations d'oxygène et de la ventilation mécanique sont associées au développement d'une dysplasie bronchopulmonaire et d'une rétinopathie de prématurité.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée avec Curosurf ni d'autres surfactants.

Les études de mutagénicité de Curosurf n'ont pas indiqué d'augmentation du potentiel mutagène.

Système immunitaire

Dans les études d'antigénicité chez l'animal, Curosurf n'a pas provoqué de réaction anaphylactique aiguë après une sensibilisation répétée par voie intratrachéale et n'a pas induit la formation d'anticorps spécifiques après sensibilisation par voie sous-cutanée.

Dans les études cliniques, Curosurf n'a pas augmenté la réponse en anticorps ni le degré d'apparition de complexes immuns par rapport au faux traitement (c'est-à-dire déconnexion du respirateur et de la ventilation manuelle pendant deux minutes).

Les nourrissons traités avec un surfactant doivent être étroitement surveillés en ce qui a trait aux signes d'infection. Dès les premiers signes d'infection, l'enfant doit immédiatement recevoir un traitement antibiotique approprié.

Surveillance et tests de laboratoire

Après l'administration de surfactants exogènes, y compris Curosurf, la compliance pulmonaire (expansion thoracique) et l'oxygénation peuvent s'améliorer rapidement, nécessitant ainsi un ajustement rapide des réglages du ventilateur. Les nourrissons recevant Curosurf devraient recevoir des évaluations cliniques et de laboratoire fréquentes afin que l'oxygène et le soutien ventilatoire puissent être modifiés en réponse aux changements respiratoires. L'amélioration de l'échange de gaz alvéolaire peut entraîner une augmentation rapide de la concentration artérielle en oxygène. Par conséquent, un ajustement rapide de la concentration d'oxygène inspirée doit être effectué pour éviter l'hyperoxie. Afin de maintenir de bonnes valeurs d'oxygénation du sang, en plus de l'analyse périodique des hémogaz, une surveillance continue de la PaO₂ transcutanée ou de la saturation en oxygène est également recommandée. Curosurf ne doit être administré que par des personnes formées et ayant de l'expérience en soins, en réanimation et en stabilisation des prématurés.

Troubles neurologiques

Après administration de Curosurf, une dépression transitoire de l'activité cérébro-électrique d'une durée de deux à dix minutes a été enregistrée. Cela a été observé dans une étude, et

l'impact n'est pas clair.

Hémorragie intracrânienne : Au cours de l'expérience post-commercialisation, des épisodes d'hémorragie intracrânienne ont été observés. Ceux-ci ont été liés à la réduction de la pression artérielle moyenne et aux premiers pics d'oxygénation artérielle (PaO₂). Il est recommandé d'éviter les pics élevés de PaO₂ par ajustement du ventilateur immédiatement après l'instillation de Curosurf.

Troubles ophtalmologiques

La relation entre la fibroplasie rétrocrystallinienne et la procédure LISA est peu probable, mais possible. La désaturation qui peut survenir au cours de la procédure peut déclencher dans une certaine mesure une fibroplasie rétrocrystallinienne pendant la transition néonatale après la naissance. La majorité des événements observés lors des essais cliniques étaient non graves, légers ou modérés et résolus à la fin de l'étude. Les exceptions étaient : le traitement au laser (qui était grave et dont l'issue était inconnue), la perforation intestinale (qui était grave et sévère) et l'aphonie (qui n'avait pas encore disparu à la fin de l'étude).

Troubles respiratoires

Pendant l'administration de Curosurf, des épisodes transitoires de bradycardie, d'obstruction de la sonde endotrachéale, d'apnée, d'obstruction des voies respiratoires ou de réduction de la saturation en oxygène peuvent survenir. Ces événements nécessitent de cesser l'administration de Curosurf et de prendre les mesures appropriées pour atténuer le problème.

Une fois que le patient est stable, l'administration peut commencer, avec la surveillance appropriée.

Pendant le traitement par Curosurf, une hyperoxie, une cyanose et un reflux dans la sonde endotrachéale peuvent également survenir. En cas de reflux, l'administration doit être arrêtée et, si nécessaire, la pression inspiratoire maximale sur le ventilateur doit être augmentée jusqu'à obturation de la sonde endotrachéale.

CurosurfAprès l'administration de Curosurf, la compliance pulmonaire (expansion thoracique) et l'oxygénation peuvent s'améliorer rapidement, nécessitant ainsi un ajustement rapide des réglages du ventilateur [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)].

L'amélioration de l'échange de gaz alvéolaire peut entraîner une augmentation rapide de la concentration artérielle en oxygène. Par conséquent, un ajustement rapide de la concentration d'oxygène inspirée doit être effectué pour éviter l'hyperoxie. Afin de maintenir de bonnes valeurs d'oxygénation du sang, en plus de la gazométrie sanguine périodique, une surveillance continue de la PaO₂ transcutanée ou de la saturation en oxygène est également recommandée.

Santé sexuelle

Reproduction

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de Curosurf (ou d'autres surfactants) sur la fonction de reproduction.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

Curosurf n'est pas indiqué chez la femme enceinte.

8.1.2 Allaitement

Curosurf n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

8.1.3 Enfants

D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Curosurf chez les prématurés ont été établies.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité pour l'administration conventionnelle de Curosurf est dérivé de six essais randomisés, multicentriques et contrôlés, dont quatre études sur le traitement de secours (EURO I, EURO III, EURO IV, EURO VI) et deux études sur le traitement de prévention (50.00/CT/02/90 et 50.01/CT/04/93). Les effets indésirables généralement observés avec Curosurf sont la bradycardie et l'hypotension. Les autres événements signalés étaient le blocage de la sonde endotrachéale et une désaturation en oxygène (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour savoir comment minimiser ces événements). Des hémorragies pulmonaires ont été signalées à la fois dans les essais cliniques avec Curosurf et - dans les signalements d'effets indésirables médicamenteux (EIM) chez les nourrissons ayant reçu Curosurf.

L'étude NINSAPP (application non invasive de surfactant) comparait l'administration de surfactant par la technique LISA à l'intubation endotrachéale conventionnelle (appelée « administration conventionnelle »). Au total, quatre effets indésirables ont été signalés dans les groupes LISA et d'administration conventionnelle chez quatre patients (4,0 %) et quatre patients (3,7 %), respectivement. Les effets indésirables signalés chez plus d'un patient dans n'importe quel groupe de traitement étaient : hémorragie pulmonaire (chez deux patients [2,0 %] et deux patients [1,8 %] dans les groupes LISA et témoin, respectivement) et pneumothorax (chez un patient [1,0 %] et deux patients [1,8 %] dans les groupes LISA et témoin, respectivement). Toutes ces réactions étaient graves, d'intensité modérée ou sévère et avaient été résolues à la fin de l'étude.

9.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très précises. Il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces études cliniques ne reflètent pas les taux observés dans la pratique. Ils ne doivent pas être comparés aux taux des études cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables obtenues lors des études cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables et évaluer les taux d'effets indésirables de l'utilisation en situation réelle.

Utilisation avec administration conventionnelle

Les six essais randomisés, multicentriques et contrôlés de Curosurf comprenaient quatre études sur le traitement de secours et deux études sur le traitement de prévention réalisées auprès d'environ 3 400 nourrissons. Dans les quatre essais sur le traitement de secours (EURO I, EURO III, EURO IV, EURO VI), les patients devaient avoir reçu un diagnostic avec un SDR pour être admissibles à l'étude, alors que dans les deux essais sur la prophylaxie (50.00/CT/02/90 et 50.01/CT/04/93), les patients ont été randomisés s'ils se trouvaient dans des limites d'âge gestationnel précises (de 24 à 30 semaines et de 25 à 31 semaines, respectivement).

EURO I est la seule étude dans laquelle les patients ont été randomisés pour recevoir soit Curosurf, soit un faux traitement. Avec le faux traitement, les patients ont été déconnectés du respirateur pendant deux minutes et ventilés manuellement en utilisant le même protocole que celui des patients traités avec Curosurf, sauf que rien n'a été instillé dans les voies respiratoires.

Les complications les plus fréquentes (chez 10 % ou plus des patients dans les deux groupes de traitement) associées à la prématurité avec traitement dans une étude randomisée (EURO I) dans le cadre de laquelle Curosurf a été comparé à un traitement placebo (faux) sont rapportées dans le [tableau 3](#).

Tableau 3 ESSAI EURO I : COMPLICATIONS LES PLUS FRÉQUENTES ASSOCIÉES À LA PRÉMATURITÉ (≥ 10 % des patients pour chaque groupe de traitement)*

	Pourcentage et nombre (n/N) de patients ^a	
	Curosurf (200 mg/kg)	Faux traitement ^b
Nombre de nourrissons randomisés	78	66
Patients avec au moins une complication ^a	89 % (69/78)	91 % (60/66)
Pneumonie acquise	17 % (13/78)	21 % (14/66)
Septicémie acquise	14 % (11/77)	18 % (12/66)
Dysplasie bronchopulmonaire ^c	19 % (15/78)	22 % (15/66)
Hémorragie intracrânienne	51 % (40/78)	64 % (42/66)
Persistance du canal artériel	60 % (47/78)	48 % (32/66)
Pneumothorax	21 % (16/78)	36 % (24/66)
Emphysème pulmonaire interstitiel	21 % (16/78)	38 % (25/66)

* Au moment de l'essai, les conventions de déclaration des événements indésirables permettaient la collecte de données quantitatives liées uniquement aux complications associées à la prématurité. Des événements indésirables autres que ceux énumérés ci-dessus peuvent survenir chez au moins 10 % des patients.

a Toutes les complications n'ont pas été évaluées (comme étant survenues ou non) pour chaque patient. Par conséquent, les dénominateurs reflètent le nombre total de patients évalués pour une complication spécifique.

b Les patients ayant reçu le faux traitement ont reçu une ventilation manuelle uniquement, sans aucun surfactant instillé.

c Grades III à IV.

d Grades I à IV.

La survenue de complications liées à la prématurité a également été évaluée dans tous les essais contrôlés (études 50.00/CT/02/90, 50.01/CT/04/93, EURO I, EURO III, EURO IV, EURO VI) combinés. Les taux de ces complications dans les essais contrôlés pour les nourrissons qui ont reçu un traitement de secours ou de prévention avec Curosurf et ont été randomisés se trouvent dans le [tableau 4](#) (données regroupées de six essais).

Tableau 4 COMPLICATIONS LES PLUS COURANTES ASSOCIÉES À LA PRÉMATURITÉ (≥ 10 % des patients pour chaque groupe de traitement, études 50.00/CT/02/90, 50.01/CT/04/93, EURO I, EURO III, EURO IV, EURO VI)*

	Pourcentage et nombre (n/N) de patients ^a	
	Secours avec Curosurf	Prophylaxie avec Curosurf
Nombre de nourrissons randomisés	2792	269
Patients avec au moins une complication	78,8 % (2 200/2 792)	73,2 % (197/269)
Pneumonie acquise	16,0 % (427/2 780)	6,9 % (9/131)
Septicémie acquise	21,3 % (575/2 705)	15,8 % (23/146)
Dysplasie bronchopulmonaire	33,0 % ^b (771/2 334)	21,6 % (55/255)
Hémorragie intracrânienne (tous grades)	29,8 % (584/1 958)	50,6 % (134/265)
Autres conditions morbides (p. ex., chirurgie)	20,4 (432/2 119)	NÉ
Persistance du canal artériel	38,8 %	21,2 % (31/146)
Pneumothorax	(1 053/2 717)	5,6 % (15/266)
Emphysème pulmonaire interstitiel	13,0 %	10,2 % (27/266)
Apnée récurrente	(363/2 789)	NÉ
Rétinopathie de prématurité	20,7 % (137/662)	8,9 % (21/237)
	26,7 % (558/2 092)	
	14,6 % (349/2 387)	

* Au moment du ou des essais, les conventions de déclaration des événements indésirables permettaient la collecte de données quantitatives liées uniquement aux complications associées à la prématurité. Des événements indésirables autres que ceux énumérés ci-dessus peuvent survenir chez au moins 10 % des patients.

NÉ Non évalué

a Toutes les complications n'ont pas été évaluées (comme étant survenues ou non) pour chaque patient. Par conséquent, les dénominateurs reflètent le nombre total de patients évalués pour une complication spécifique.

b La majorité des patients atteints de dysplasie bronchopulmonaire dans le groupe du traitement de secours provenaient d'EURO VI, dans le cadre de laquelle la dysplasie bronchopulmonaire était définie comme l'exigence d'une supplémentation en oxygène à 28 jours (aucune preuve radiographique requise).

Évaluations de suivi : Les données des évaluations de suivi réalisées à 1 an (76 patients, 45 traités avec Curosurf) et à 2 ans (73 patients, 44 traités avec Curosurf) auprès des nourrissons traités dans le cadre d'une étude à dose unique (EURO I) n'ont montré aucune différence entre les groupes de traitement en ce qui concerne le poids, la longueur, la circonférence occipito-frontale, les symptômes respiratoires persistants, l'incidence de la

paralysie cérébrale, la déficience visuelle ou la déficience auditive. Aucune différence n'a été observée entre les groupes pour le quotient de développement, dérivé à l'aide des échelles de développement mental de Griffiths, chez 16 patients (10 traités avec Curosurf et 6 du groupe de contrôle) suivis à l'âge corrigé de 5,5 ans.

L'examen histologique pulmonaire des 44 patients décédés d'EURO I (18 patients du groupe ayant reçu Curosurf et 26 patients du groupe ayant reçu le faux traitement) a révélé une différence entre les groupes pour la survenue d'un emphysème pulmonaire interstitiel, qui a été trouvé chez neuf patients du groupe ayant reçu le faux traitement, mais chez aucun patient du groupe ayant reçu Curosurf.

Technique d'administration moins invasive de surfactant avec un cathéter mince (LISA)

L'étude NINSAPP (application non invasive de surfactant) comparait l'administration de surfactant par la technique LISA à l'intubation endotrachéale conventionnelle.

Les nourrissons prématurés dont l'âge gestationnel est inférieur à 27 et supérieur ou égal à 23 semaines et atteints d'un syndrome de carence en surfactant ont été inclus dans l'étude. Dans le groupe LISA, Curosurf, à une dose d'au moins 100 mg/kg, a été administré par cathéter endotrachéal mince tout en poursuivant la VPPC. Dans le groupe témoin, les patients ont été traités par l'approche conventionnelle, qui comprend une intubation, une administration de surfactant (Curosurf, au moins 100 mg/kg) et une ventilation mécanique. [Le tableau 5](#) résume les événements indésirables signalés lors de l'administration de surfactant.

Tableau 5 Effets indésirables lors de l'administration de surfactant survenant plus fréquemment chez les nourrissons traités par Curosurf que chez les nourrissons recevant le traitement témoin – Étude NINSAPP (population d'innocuité)

Classe de systèmes d'organes/Terme préféré	Groupe LISA N = 101	Groupe d'administration conventionnel N = 109
	Nombre de patients (%)	Nombre de patients (%)
Troubles cardiaques		
Bradycardie	12 (11,9 %)	3 (2,8 %)
Investigations		
Désaturation en oxygène	58 (57,4 %)	29 (26,6 %)
Affections du système nerveux		
Écume à la bouche	22 (21,8 %)	3 (2,8 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Apnée	22 (21,8 %)	14 (12,8 %)
Toux	8 (7,9 %)	1 (0,9 %)
Étouffement	7 (6,9 %)	2 (1,8 %)
Éternuements	5 (5,0 %)	0 (0,0 %)

Tableau 6 Effets indésirables liés au traitement survenant chez ≥ 1 % des nourrissons traités par Curosurf et survenant plus fréquemment que chez les nourrissons recevant le traitement témoin – Étude NINSAPP (population d’innocuité)

Classe de systèmes d’organes/ terme préféré	Groupe LISA N = 101	Groupe d’administration conventionnel N = 109
	Nombre de patients (%)	Nombre de patients (%)
Troubles cardiaques		
Détresse cardiorespiratoire	2 (2,0 %)	1 (0,9 %)
Cardiomyopathie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sténose valvulaire pulmonaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques		
Communication interauriculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles endocriniens		
Hyperparathyroïdie secondaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Affections oculaires		
Œdème des paupières	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hyperémie oculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Perforation intestinale	12 (11,9 %)	10 (9,2 %)
Colite nécrosante	13 (12,9 %)	6 (5,5 %)
Iléus méconial	3 (3,0 %)	1 (0,9 %)
Ascite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Perforation duodénale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Syndrome du bouchon méconial	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles généraux et anomalies au site d’administration		
Œdème périphérique	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Extravasation du site du cathéter	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Défaillance de plusieurs organes	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Gonflement périphérique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie au site de ponction du vaisseau	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infections et infestations		
État septique néonatal	15 (14,9 %)	14 (12,8 %)
Conjonctivite	5 (5,0 %)	0 (0,0 %)
Éruption pustuleuse	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Gastro-entérite clostridiale	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Infection à cytomégalovirus	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Gastro-entérite astrovirale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Bronchiolite respiratoire à virus syncytial	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Lésions, empoisonnement et complications des procédures		
Blessure au visage	2 (2,0 %)	1 (0,9 %)
Complication anastomotique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Contusion	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Investigations		
Test au norovirus positif	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)		
Hémangiome	5 (5,0 %)	2 (1,8 %)
Affections du système nerveux		
Dilatation du ventricule cérébral	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie cérébelleuse	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infarctus cérébral	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Crise d'épilepsie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale aiguë	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Inconfort nasal	6 (5,9 %)	1 (0,9 %)
Syndrome de détresse respiratoire néonatale	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Augmentation de la viscosité des sécrétions nasales	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Irritation de la gorge	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Érythème	3 (3,0 %)	2 (1,8 %)
Lésion cutanée	2 (2,0 %)	1 (0,9 %)
Érosion cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Procédures chirurgicales et médicales		
Résection intestinale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Traitement au laser	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Opération cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles vasculaires		
Hématome	4 (4,0 %)	3 (2,8 %)
Infarctus hémorragique	2 (2,0 %)	1 (0,9 %)
Hypertension	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hypotension	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Choc hypovolémique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Thrombophlébite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

Tableau 7 Événements indésirables associés à la procédure – Étude NINSAPP (population d'innocuité)

CSO, TP	Groupe LISA N = 101		Groupe d'administration conventionnel N = 109	
	Nombre de patients (%)	Nombre d'événements	Nombre de patients (%)	Nombre d'événements
Tout EI associé à la procédure	4 (4,0 %)	5	8 (7,3 %)	8
Troubles de la vue	1 (1,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Fibroplasie rétrocrystallinienne	1 (1,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Troubles gastro-intestinaux	0 (0,0 %)	0	1 (0,9 %)	1
Perforation intestinale	0 (0,0 %)	0	1 (0,9 %)	1
Lésions, empoisonnement et	0 (0,0 %)	0	1 (0,9 %)	1

CSO, TP	Groupe LISA N = 101		Groupe d'administration conventionnel N = 109	
	Nombre de patients (%)	Nombre d'événements	Nombre de patients (%)	Nombre d'événements
complications des procédures				
Complication de l'intubation endotrachéale	0 (0,0 %)	0	1 (0,9 %)	1
Troubles du système nerveux	0 (0,0 %)	0	1 (0,9 %)	1
Aphonie	0 (0,0 %)	0	1 (0,9 %)	1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	3 (3,0 %)	3	5 (4,6 %)	5
Hémorragie pulmonaire	2 (2,0 %)	2	1 (0,9 %)	1
Pneumothorax	0 (0,0 %)	0	2 (1,8 %)	2
Hémoptysie	0 (0,0 %)	0	1 (0,9 %)	1
Syndrome de détresse respiratoire néonatale	1 (1,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Stridor	0 (0,0 %)	0	1 (0,9 %)	1
Procédures chirurgicales et médicales	1 (1,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Traitement au laser	1 (1,0 %)	1	0 (0,0 %)	0

^a Rapporté comme : application unilatérale de surfactant

9.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques

Infections et infestations : choc septique

Affections du système nerveux : hémorragie intracrânienne

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumothorax, dysplasie bronchopulmonaire, hémorragie pulmonaire

9.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Aucun résultat hématologique et chimique cliniquement significatif associé à l'administration de Curosurf n'a été rapporté dans les essais cliniques.

Après l'administration de surfactants exogènes, y compris Curosurf, la compliance pulmonaire (expansion thoracique) et l'oxygénation peuvent s'améliorer rapidement, nécessitant ainsi un ajustement rapide des réglages du ventilateur. La ventilation assistée ne doit pas être interrompue brusquement afin de ne pas augmenter le risque d'apnée. Les nourrissons recevant Curosurf devraient recevoir des évaluations cliniques et de laboratoire fréquentes afin que l'oxygène et le soutien ventilatoire puissent être modifiés en réponse aux changements respiratoires. Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#) ainsi que [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour en savoir plus.

9.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets secondaires indésirables signalés au cours de l'expérience post-commercialisation qui ne sont pas décrits ci-dessus sont répertoriés dans le tableau ci-dessous selon la classe de systèmes d'organes.

Tableau 8 Événements indésirables post-commercialisation par classe de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Hyperoxie
	Cyanose néonatale
Recherches	Diminution de la saturation en oxygène
	Électroencéphalogramme anormal

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Vue d'ensemble

Aucune interaction médicamenteuse connue n'a été identifiée.

Les rapports de surveillance post-commercialisation n'incluaient aucun événement révélateur d'interactions médicamenteuses.

10.2 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

10.3 Interactions entre le médicament et les aliments

Aucune interaction avec des aliments particuliers n'a été établie.

10.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

10.5 Interactions entre le médicament et les essais en laboratoire

Les interactions avec les essais en laboratoire n'ont pas été établies.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

La suspension aqueuse Curosurf pour administration intratrachéale compense la carence en surfactant dans le syndrome de détresse respiratoire (SDR) et restaure l'activité de surface des poumons du prématuré.

Curosurf est un surfactant pulmonaire préparé à partir de poumons porcins, composé d'une combinaison de phospholipides et d'apoprotéines. Administré par voie intratrachéale, Curosurf se distribue rapidement dans les espaces alvéolaires, ce qui réduit la tension superficielle à l'interface air-liquide pendant la ventilation et stabilise les alvéoles contre l'effondrement aux pressions transpulmonaires au repos. Cette activité est provoquée par le composant majeur de la fraction phospholipidique, la dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), et elle est facilitée par l'interaction avec les apoprotéines spécifiques du surfactant, qui améliorent la propagation et l'adsorption de la DPPC à la surface alvéolaire. L'administration du traitement dès que possible après la naissance peut assurer une distribution plus uniforme du surfactant.

11.2 Pharmacodynamique

In vitro – L'alpha poractant abaisse la tension superficielle minimale à ≤ 4 mN/m, telle que mesurée par le tensiomètre à plaque de Wilhelmy.

In vivo – Dans les études pharmacodynamiques utilisant des lapins prématurés ventilés ou non ventilés, le poractant alfa a amélioré la mécanique pulmonaire. Les enregistrements de pression-volume statiques ont montré une amélioration de l'expansion pulmonaire chez les lapins prématurés après l'administration de poractant alfa et une bonne stabilité pendant la déflation des poumons.

Dans des conditions de ventilation normalisée au volume courant (10 ml/kg), des valeurs élevées de compliance pulmonaire-thoracique ont également été associées à une amélioration des échanges de gaz alvéolaires. L'examen histologique a montré que les animaux traités par poractant alfa présentaient un schéma d'expansion alvéolaire presque uniforme avec des espaces aériens terminaux bien aérés et un épithélium bien préservé dans les voies aériennes conductrices.

L'administration de poractant alfa en une seule dose intratrachéale de 160 mg/kg (2,0 mg/ml) à 14 lapins nouveau-nés immatures, avec 17 autres animaux servant de témoins non traités, a entraîné une augmentation de la compliance pulmonaire-thoracique chez les animaux qui avaient reçu du poractant alfa par rapport aux témoins. La quantité de protéines totales dans le liquide de lavage pulmonaire a également été réduite chez les animaux ayant reçu du poractant alfa par rapport aux témoins (2,5 mg/ml par rapport à 10 mg/ml), ce qui indique une perméabilité pulmonaire réduite. Ceci est important, car la fuite de protéines vasculaires vers alvéolaires est connue comme étant un facteur d'inactivation du surfactant pulmonaire.

11.3 Pharmacocinétique

Curosurf est administré directement dans la trachée. La disposition métabolique de Curosurf chez l'homme n'a pas été étudiée. Aucune information n'est disponible sur le devenir métabolique des protéines associées aux surfactants dans Curosurf.

Métabolisme animal

Le poractant alfa est administré directement à l'organe cible, le poumon, où des effets biophysiques se produisent à la surface alvéolaire.

Chez le lapin adulte et le lapin nouveau-né, environ 50 % du composant radiomarqué a été rapidement retiré des alvéoles au cours des trois premières heures suivant l'administration intratrachéale unique de 200 mg/kg de poractant alfa-¹⁴C-DPPC

(dipalmitoylphosphatidylcholine). Sur une période de 24 heures, environ 45 % de la DPPC radiomarquée ont été éliminés des poumons des lapins adultes, contre environ 20 % chez les animaux nouveau-nés.

Chez les lapins nouveau-nés, le poractant alfa-¹⁴C-DPPC est passé de l'espace alvéolaire au parenchyme pulmonaire, puis a été sécrété à nouveau dans les alvéoles, tandis que chez les lapins adultes, la plupart de la DPPC n'a pas été recyclée. La demi-vie pulmonaire *totale* semble être d'environ 25 heures chez le lapin adulte et d'environ 67 heures chez le nouveau-né.

Peu de DPPC a été trouvée dans les macrophages alvéolaires à tout moment pour les animaux jeunes et adultes, et de petites quantités (de 0,33 % à 0,52 % de la DPPC totale récupérée) ont été trouvées dans le sérum, le foie, les reins et le cerveau des jeunes animaux à 48 heures.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Inspecter Curosurf visuellement pour détecter toute décoloration avant l'administration. La couleur de Curosurf va de blanc à blanc crème. Un léger changement de couleur, vers le jaune, peut se produire lors du vieillissement, sans dégradation du produit.

Curosurf est disponible en flacons prêts à l'emploi qui doivent être conservés au réfrigérateur entre +2 et +8 °C. Ne pas utiliser si la date d'expiration sur l'étiquette est dépassée. Les flacons sont destinés à une utilisation unique, et tout le médicament non utilisé doit être jeté. Protéger de la lumière. Ne pas secouer.

13 INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Protéger de la lumière. Ne pas agiter.

Les flacons non ouverts et non utilisés de Curosurf qui se sont réchauffés à la température ambiante peuvent être remis au réfrigérateur dans les 24 heures suivantes pour une utilisation future. Ne pas réchauffer à température ambiante, puis remettre au réfrigérateur plus d'une fois. Chaque flacon à usage unique ne doit être entré qu'une seule fois, et le flacon contenant du matériel inutilisé doit être jeté après la première entrée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : poractant alfa

Nom chimique : aucun

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Phospholipides

phosphatidylcholine (PC) ou lécithine (1,2-diacyl-sn-glycéro-3-phosphorylcholine)

phosphatidylglycérol (PG) (1,2-diacyl-sn-glycéro-3-phosphoryl-1'-sn-glycérol)

phosphatidylinositol (PI) (1,2-diacyl-sn-glycéro-3-phosphoryl-1'-inositol)

phosphatidylsérine (PS) (1,2-diacyl-sn-glycéro-3-phosphorylsérine)

phosphatidyléthanolamine (PE) (1,2-diacyl-sn-glycéro-3-phosphoryléthanolamine)

sphingomyéline (SM) (sphingosine céramide de phosphorylcholine)

lysophosphatidylcholine (LPC)

Le composant phospholipide est présent sous forme d'un mélange de phospholipides avec des substituants « R » variables. Par conséquent, le poids moléculaire global n'est pas défini.

Protéines hydrophobes de bas poids moléculaire

Protéine de surfactant SP-B MW : 8,7 kDa

Protéine de surfactant SP-C MW : 3,7 kDa

Formule structurelle : S.O.

Propriétés physicochimiques : suspension allant de blanc à blanc crème

Caractéristiques du produit

La suspension de Curosurf (poractant alfa) pour usage intratrachéal est un surfactant pulmonaire stérile et non pyrogène destiné à un usage intratrachéal uniquement. Il s'agit d'un extrait de poumon porcine naturel composé à 99 % de lipides polaires (principalement des phospholipides) et à environ 1 % de protéines hydrophobes dont le poids moléculaire est faible (protéines associées aux surfactants SP-B et SP-C). Il est mis en suspension dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, ce qui donne une composition qui fournit 80 mg/ml de surfactant (extrait) comprenant 76 mg de phospholipides et environ 1 mg/ml de protéines, dont 0,45 mg est la SP-B. La quantité de phospholipides est calculée à partir de la teneur en phosphore et contient 55 mg de phosphatidylcholine, dont 30 mg de dipalmitoylphosphatidylcholine. Le pH peut être ajusté avec du bicarbonate de sodium à un pH de 6,2 (de 5,5 à 6,5). Curosurf ne contient aucun agent de conservation.

15 ÉTUDES CLINIQUES

15.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 9 Sommaire des données démographiques des patients pour les études cliniques sur le syndrome de détresse respiratoire chez les prématurés

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge gestationnel moyen	Sexe
50.00/CT/02/90	Essai multicentrique randomisé et contrôlé sur la prophylaxie avec Curosurf par rapport au traitement de secours	Intratrachéale 200 mg/kg	Prophylaxie = 136 nourrissons Secours = 132 nourrissons	Prophylaxie = 27,5 semaine Secours = 27,4 semaine	Prophylaxie = 71 garçons et 65 filles Secours = 62 garçons et 70 filles
50.01/CT/04/93	Essai multicentrique randomisé et contrôlé sur la prophylaxie avec Curosurf par rapport au traitement de secours	Intratrachéale 100 mg/kg	Prophylaxie = 134 nourrissons Secours = 122 nourrissons	Prophylaxie = 28,9 semaine Secours = 28,3 semaine	Prophylaxie = 75 garçons et 59 filles Secours = 63 garçons et 59 filles
EURO I	Essai multicentrique randomisé et contrôlé sur le traitement de secours avec Curosurf par rapport au faux traitement	Intratrachéale 200 mg/kg	Secours = 77 nourrissons Faux traitement = 69 nourrissons	Secours = 28,8 semaine Faux traitement = 28,4 semaine	Secours = 50 garçons et 27 filles Faux traitement = 40 garçons et 29 filles

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge gestationnel moyen	Sexe
EURO III	Essai multicentrique randomisé et contrôlé sur le traitement précoce avec Curosurf par rapport au traitement tardif	Intratrachéale 200 mg/kg	Traitement précoce = 86 nourrissons Traitement tardif ou groupe témoin = 96 nourrissons	Traitement précoce = 29,9 semaines Traitement tardif ou groupe témoin = 29,7 semaines	Traitement précoce = 47 garçons et 39 filles Traitement tardif ou groupe témoin = 57 garçons et 39 filles
EURO IV	Essai multicentrique randomisé et contrôlé sur l'administration d'une dose unique de Curosurf par rapport à plusieurs doses	Intratrachéale Dose initiale de 200 mg/kg suivie de doses de 100 mg/kg	Dose unique = 176 nourrissons Plusieurs doses = 167 nourrissons	Dose unique = 29,2 semaines Plusieurs doses = 28,9 semaines	Dose unique = 99 garçons et 77 filles Plusieurs doses = 91 garçons et 76 filles
EURO VI	Essai multicentrique randomisé et contrôlé sur l'administration d'une dose élevée de Curosurf par rapport à une faible dose	Intratrachéale Faible dose = doses de 100 mg/kg Dose élevée = dose initiale de 200 mg/kg suivie de doses de 100 mg/kg	Faible dose = 1 069 nourrissons Dose élevée = 1 099 nourrissons	Faible dose = 29,4 semaines Dose élevée = 29,3 semaines	Faible dose = 619 garçons et 450 filles Dose élevée = 629 garçons et 470 filles

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge gestationnel moyen	Sexe
Étude NINSAPP	Essai multicentrique randomisé, prospectif, à dose unique, contrôlé, avec groupes parallèles d'une application non invasive de Curosurf pendant la respiration spontanée assistée par ventilation spontanée avec pression expiratoire positive par rapport au traitement conventionnel du syndrome de détresse respiratoire chez les nouveau-nés extrêmement prématurés	Intratrachéale 164,1 ± 52,0 mg/kg 2,0 ± 1,6 minute 162,8 ± 52,2 mg/kg 1,8 ± 1,2 minute	LISA = 107 prématurés Administration conventionnelle = 104 prématurés	LISA : 25,3 semaines Groupe d'administration conventionnelle : 25,2 semaines	LISA : 63 garçons et 44 filles Groupe d'administration conventionnelle : 52 garçons et 52 filles

Curosurf a été étudié dans le cadre d'essais cliniques contrôlés (études sur le traitement de secours et études sur la prophylaxie par rapport au traitement de secours) chez environ 3 600 patients.

15.2 Résultats des études

Étude EURO I :

Dans une étude (EURO I) comparant des prématurés ayant reçu comme traitement de secours une dose unique de Curosurf (200 mg/kg) à des prématurés ayant reçu un faux traitement, les patients ont été déconnectés du respirateur pendant deux minutes et ventilés manuellement en utilisant le même protocole que celui des patients traités avec Curosurf, sauf que rien n'a été instillé dans les voies respiratoires. Une incidence plus élevée de survie sans dysplasie bronchopulmonaire (DBP) a été rapportée dans le groupe Curosurf.

Les résultats de trois études pivots (EURO I, 50.01/CT/04/93 et l'étude NINSAPP) sont résumés ci-dessous :

Tableau 10 Évaluation de l'efficacité – EURO I

Groupe de traitement* :	Curosurf N = 77 (%)	Faux traitement N = 69 (%)
Nombre de doses :	dose unique (200 mg/kg)	dose unique du faux traitement
Mortalité à 28 jours	24 (31)	35 (51)
DBP (grade III à IV) à 28 jours	12 (16)	18 (26)

* Plage de poids de naissance : de 700 à 2 000 g

Étude 50.01/CT/04/93 :

Dans les études sur la prophylaxie des prématurés à risque de développer un SDR, des doses uniques ou multiples de Curosurf (de 100 mg/kg à 200 mg/kg) ont réduit la mortalité et l'incidence du SDR et augmenté la survie sans SDR à 28 jours.

Tableau 11 Évaluation de l'efficacité – Prophylaxie 50.01/CT/04/93

Âge gestationnel		de 25 à 28 semaines		de 29 à 31 semaines	
Traitement*		Prophylaxie N = 49 (%)	Traitement de secours N = 63 (%)	Prophylaxie N = 85 (%)	Traitement de secours N = 59 (%)
Survie à 28 jours	Oui	41 (84)	49 (78)	78 (92)	50 (85)
	Non	8 (16)	14 (22)	7 (8)	9 (15)
Survie à 42 semaines d'âge gestationnel	Oui	40 (82)	45 (71)	76 (89)	48 (81)
	Non	9 (18)	18 (29)	9 (11)	11 (19)
Survie sans DBP à 28 jours		16 (33)	21 (33)	65 (76)	35 (59)
Décès ou DBP à 28 jours		33 (67)	42 (67)	20 (24)	24 (41)

* jusqu'à quatre doses (100 mg/kg/dose)

Étude sur l'application non invasive de surfactant (NINSAPP) :

Une étude clinique, NINSAPP, a comparé l'administration de Curosurf avec la technique LISA et la technique standard (intubation, administration et ventilation mécanique) chez des prématurés respirant spontanément avec SDR, dont l'âge gestationnel se situait entre 23 et 27 semaines. Le critère principal de l'étude était la survie sans dysplasie bronchopulmonaire (DBP) à 36 semaines de gestation. L'efficacité a été évaluée selon un plan de non-infériorité avec une marge de -5 % pour la différence de proportion de survie sans DBP (LISA - Contrôle). L'étude a respecté son critère principal : l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de proportions était supérieur à la marge de non-infériorité de -5 %. Les résultats sont présentés dans le [tableau 12](#) ci-dessous.

Tableau 12 Évaluation de l'efficacité – Étude NINSAPP

Groupe de traitement	Groupe LISA N = 107	Groupe d'administration conventionnel N = 104
Survie sans DBP	72 (67,3 %)	61 (58,7 %)
Différence entre les proportions : LISA - groupe témoin (IC à 95 %)	8,604 (-4,045, 21,253)*	
Survie sans DBP par âge gestationnel,		
Âge gestationnel : de 23 à 24 ⁺⁶ semaines	21 (51,2 %)	19 (47,5 %)
Âge gestationnel : de 25 à 26 ⁺⁶ semaines	51 (77,3 %)	42 (65,6 %)
Décès		
DBP	10 (9,3 %)	12 (11,5 %)
	25 (23,4 %)	31 (29,8 %)
Survie sans complications majeures (hémorragie intraventriculaire ≥ II, leucomalacie périventriculaire kystique, rétinopathie de la prématurité nécessitant une intervention chirurgicale)		
	64 (59,8 %)	43 (41,3 %)
ENN nécessitant une intervention chirurgicale		
	9 (8,4 %)	4 (3,8 %)
Nécessité d'intubation et de VM dans les 96 heures suivant l'administration du surfactant		
	56 (52,3 %)	102 (98,1 %)

* La marge de NI a été prédéfinie dans le protocole de l'étude et fixée à 5 %.
ENN = Entérocolite nécrosante néonatale, VM = Ventilation mécanique

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études de toxicité aiguë :

L'administration endotrachéale de Curosurf (200 mg/kg) à des rats, à des cobayes, à des chiens et à des lapins sains, c'est-à-dire sans carence en tensioactifs, a produit des symptômes respiratoires isolés, qui peuvent être attribués à une charge volumique excessive des voies respiratoires par le liquide.

L'administration intrapéritonéale de jusqu'à 2 000 mg/kg de Curosurf a provoqué une piloérection et une hypoactivité chez la souris et le rat.

Études de toxicité subaiguë :

Une étude de toxicité intratrachéale subaiguë chez le chien, le lapin et le rat (14 jours) n'a montré aucun effet clinique, aucune modification hématologique ni aucune variation macroscopique lié à l'administration de Curosurf. Seuls les résultats respiratoires attribuables au volume excessif administré dans les poumons ont été observés.

Une vacuolisation légère à modérée des hépatocytes centrolobulaires et une dégénérescence vacuolaire sont survenues dans le foie des rats après l'administration intrapéritonéale de Curosurf à une dose de 600 mg/kg/jour pendant quatre semaines. C'est un problème qui est attendu après l'administration intrapéritonéale de fortes doses de lipides. Une inflammation aiguë et une fibrose ont été observées au site d'injection à 600 mg/kg. Aucun effet local ou systémique lié au traitement n'a été observé jusqu'à une dose de 350 mg/kg.

Cancérogénicité :

Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée avec le poractant alfa.

Génotoxicité :

Le poractant alfa n'a montré aucun signe d'activité mutagène ou clastogène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude sur la reproduction n'a été effectuée avec le poractant alfa.

Toxicologie particulière :

Le poractant alfa par voie parentérale chez le cobaye ne provoque pas de réactions anaphylactiques actives et ne stimule pas la production d'anticorps détectables par réaction anaphylactique cutanée passive. Aucune réaction anaphylactique n'a été observée par voie intratrachéale. De plus, il n'y a aucune preuve de potentiel de sensibilisation cutanée (test de Magnusson et Kligman).

Toxicologie juvénile :

Aucune étude de toxicité juvénile n'a été effectuée avec le poractant alfa.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **CUROSURF^{MD}** suspension de poractant alfa

Cette notice est un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur ce médicament. Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement et pour demander s'il existe de nouveaux renseignements sur **Curosurf**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Curosurf ne devrait être administré à votre bébé que par des professionnels de la santé ayant de l'expérience en traitement des prématurés.**
- **L'administration de surfactants tels que Curosurf aux bébés atteints du syndrome de détresse respiratoire peut avoir un effet très rapide sur leurs poumons. Votre bébé devra rester à l'hôpital. Le professionnel de la santé devra observer attentivement votre bébé et ajuster les médicaments et l'équipement au besoin pour l'aider jusqu'à ce que sa respiration redevienne normale.**

Dans quel cas Curosurf est-il utilisé?

- Curosurf est utilisé pour traiter le syndrome de détresse respiratoire (SDR) chez les prématurés.
- Votre bébé peut avoir d'autres problèmes, en plus du SDR, qui pourraient nécessiter d'autres traitements.

Comment fonctionne Curosurf?

La plupart des bébés naissent avec une substance dans leurs poumons appelée « surfactant ». Cette substance tapisse les poumons et les empêche de coller ensemble, ce qui permet une respiration normale. Cependant, certains bébés, en particulier les bébés prématurés, n'ont pas assez de ce surfactant à leur naissance, ce qui cause le SDR. Curosurf est un surfactant naturel, qui fonctionne comme le ferait le surfactant de votre bébé. Par conséquent, il aide votre bébé à respirer normalement jusqu'à ce qu'il produise son propre surfactant.

Quels sont les composants de Curosurf?

Ingrédients médicamenteux : La substance active est un mélange de graisses et de protéines provenant d'un poumon de porc appelé poractant alfa.

Ingrédients non médicamenteux : Les autres composants sont du bicarbonate de sodium, du sodium et de l'eau injectable. Ce produit contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon.

Curosurf est offert dans les dosages suivants :

Il s'agit d'une suspension stérile qui est fournie dans un flacon en verre à usage unique de 5 ml contenant 1,5 ml (120 mg) ou 3 ml (240 mg) de fraction phospholipidique provenant de poumons porcins. Chaque millilitre de suspension stérile contient 80 mg de fractions

phospholipidiques provenant de poumons porcins.

N'utilisez pas Curosurf dans les situations suivantes :

- Votre bébé est allergique à Curosurf ou à un autre ingrédient de ce produit ou des composants du contenant.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé à propos de Curosurf. Avant d'utiliser Curosurf, le professionnel de la santé vérifiera que l'état général du bébé s'est stabilisé en ajustant, par exemple, le pH sanguin acide (acidose), l'hypotension artérielle, la diminution des globules rouges (anémie), la glycémie (hypoglycémie) et la température corporelle basse (hypothermie).

Autres mises en garde à connaître :

- Si votre bébé contracte une infection, des antibiotiques peuvent être administrés pour traiter l'infection.
- Après l'administration de Curosurf, une diminution momentanée (dépression transitoire) de l'activité électrique du cerveau (activité cérébro-électrique) d'une durée de deux à dix minutes a été enregistrée.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec Curosurf :

Aucune interaction médicamenteuse connue n'a été identifiée pour ce médicament.

Comment prendre Curosurf :

Le ou les professionnels de la santé donneront Curosurf à votre bébé. Cette personne réchauffera le liquide Curosurf à la température ambiante, puis à l'aide d'une seringue, elle l'administrera à votre bébé par des tubes ou un cathéter dans la trachée du bébé. Il est possible que votre bébé soit débranché du ventilateur pendant quelques minutes pour ce faire.

Votre ou vos professionnels de la santé décideront de la bonne dose pour votre bébé, en fonction de son poids. Si votre bébé reçoit Curosurf pour prévenir le syndrome de détresse respiratoire (SDR), il est important que Curosurf soit administré dès que possible après le diagnostic de SDR.

Dose habituelle :

La dose initiale de Curosurf est de 2,5 ml/kg de poids de naissance. Si votre bébé a besoin d'une autre dose de Curosurf, jusqu'à deux doses répétées de 1,25 ml/kg de poids de naissance chacune peuvent être administrées aux 12 heures.

Surdosage :

Aucun surdosage de Curosurf n'a été signalé. Cependant, si votre bébé est surdosé, votre ou vos professionnels de la santé décideront du meilleur traitement.

Dose oubliée :

Sans objet.

Quels sont les effets secondaires éventuels de l'utilisation de Curosurf?

La liste suivante des effets secondaires éventuels que votre bébé peut rencontrer en prenant Curosurf n'est pas exhaustive. Si votre bébé ressent des effets secondaires n'étant pas répertoriés dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Pendant l'administration de Curosurf avec un cathéter mince, certains effets secondaires

temporaires ont été observés : ralentissement du rythme cardiaque, arrêt de la respiration, diminution de la quantité d'oxygène dans le corps, écume à la bouche, toux, étouffement et éternuements. Par ailleurs, l'entérocolite nécrosante (infection sévère et inflammation du tractus gastro-intestinal) et la perforation intestinale focale (rupture localisée de la paroi intestinale) sont des signaux possiblement liés à la méthode LISA utilisée par votre professionnel de santé pour administrer le médicament à votre bébé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Infection		X	
Saignement au cerveau		X	
Air dans la cavité thoracique en raison de lésions pulmonaires		X	
RARE			
Fréquence cardiaque ralentie		X	
Faible tension artérielle		X	
Insuffisance pulmonaire chronique		X	
Diminution de l'oxygène autour du corps		X	
INCONNU			
Diminution de la quantité d'oxygène dans le corps		X	
Couleur bleue de la peau ou des gencives, causée par trop peu d'oxygène		X	
Arrêt de la respiration		X	
Complication avec placement des tubes dans les poumons		X	
Lecture anormale de l'activité cérébrale		X	

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour en savoir plus sur la façon de les signaler en ligne, par la poste, par télécopieur ou
- en composant sans frais le 1 866 234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la gestion de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Signalement des effets secondaires soupçonnés

Pour le grand public : Si vous ressentez un effet secondaire après la vaccination, veuillez le signaler à votre ou à vos professionnels de la santé.

Si vous avez besoin d'informations relatives à la gestion de l'effet secondaire, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et Chiesi Farmaceutici, S.p.A ne peuvent fournir de conseils médicaux.

Aux professionnels de la santé : Si un patient présente un effet secondaire après la vaccination, veuillez remplir le formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) approprié pour votre province ou territoire (<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ae-fi-essi-form-fra.php>) et l'envoyer à votre bureau de santé local.

Conservation :

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Protéger du soleil. Ne pas secouer. Cependant, avant d'être administré à votre bébé, il sera réchauffé à température ambiante.

Les flacons non ouverts et non utilisés de Curosurf qui se sont réchauffés à la température ambiante peuvent être remis au réfrigérateur dans les 24 heures suivantes pour une utilisation future. Ne pas réchauffer à température ambiante, puis remettre au réfrigérateur plus d'une fois.

Ne pas utiliser Curosurf après la date d'expiration sur l'étiquette. La date d'expiration correspond à la dernière journée du mois.

Utiliser chaque flacon une fois, puis jeter ce qui reste. L'hôpital s'assurera que le Curosurf non utilisé est éliminé en toute sécurité.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur Curosurf :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez trouver l'intégralité de la monographie du produit préparée pour les professionnels de santé, qui comprend également les renseignements sur le médicament destinés au patient sur le [site Web de Santé Canada](#), sur le site Web du distributeur canadien (www.methapharm.com) ou en appelant Methapharm au 1 866 701-4636.

Cette notice a été préparée par Chiesi Farmaceutici, S.p.A
Dernière révision : <JUILLET-22-2021>