



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

15.11.2018 № 014-2721/18

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Куросурф



2260628

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо ООО «Къези Фармасьютикалс» о новых данных по безопасности лекарственного препарата «Куросурф, суспензия для эндотрахеального введения, 80 мг/мл».

Приложение: на 8 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко

Исх. №

Специалистам здравоохранения

Информационное письмо

Уважаемые специалисты в сфере здравоохранения!

Компания ООО «Къези Фармасьютикалс» выражает Вам свое почтение и информирует об утверждении МЗ РФ **13.08.2018** обновленной инструкции по препарату **Куросурф®**, суспензия для эндотрахеального введения, 80 мг/мл с включенными в нее новыми данными по эффективности и безопасности, в соответствии с опытом клинического применения порактанта альфа, являющегося действующим веществом лекарственного препарата **Куросурф®**, суспензия для эндотрахеального введения, 80 мг/мл (РУ ПН015827/01 от 14.05.2009).

Новые данные по фармакодинамике, клинической эффективности и безопасности, представленные в Разделе «Фармакодинамика».

Легочный сурфактант является смесью веществ, преимущественно фосфолипидов и специфических протеинов, выстилающих внутреннюю поверхность альвеол. Его основной функцией является снижение поверхностного натяжения в легких, что необходимо для стабилизации альвеол и предотвращения слипания их стенок в конце выдоха, что способствует адекватному газообмену, поддерживаемому в течение всего дыхательного цикла.

Недостаток сурфактанта в легких по любой из причин приводит к тяжелой легочной недостаточности, которая у недоношенных детей называется респираторным дистресс-синдромом (РДС) или болезнью гиалиновых мембран новорожденных (БГМН).

РДС является главной причиной высокой смертности и заболеваемости недоношенных детей и может также быть причиной развития долгосрочных легочных и неврологических осложнений.

Действующее вещество препарата Куросурф® - порактант альфа - является природным сурфактантом, выделенным из легких свиньи, который содержит, главным образом, фосфолипиды, в частности фосфатидилхолин (около 70 % от общего содержания фосфолипидов) и сурфактант-специфические низкомолекулярные гидрофобные протеины

SP-B и SP-C (около 1 %). Препарат Куросурф® был создан для замещения дефицита эндогенного легочного сурфактанта путем прямой инстилляцией дополнительного сурфактанта в нижние отделы дыхательных путей. Поверхностно-активные свойства препарата Куросурф® способствуют его равномерному распределению в легких и по поверхности жидкостно-воздушного раздела в альвеолах, предотвращая слипание их стенок в конце выдоха.

В больших международных клинических исследованиях (контролируемых и открытых) была документально подтверждена терапевтическая эффективность препарата Куросурф® у новорожденных с РДС и недоношенных новорожденных с риском развития РДС. Недоношенные новорожденные, получавшие лечение однократной дозой препарата Куросурф® (1,25-2,5 мг/кг, что эквивалентно 100-200 мг фосфолипидов), продемонстрировали быстрое и значительное улучшение оксигенации, потребовавшее уменьшения концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) и увеличение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2), а также отношения PaO_2/FiO_2 и отношения артериального/альвеолярного давления (a/AP_2). Было описано уменьшение смертности и частоты развития крупных легочных осложнений.

Введение второй и третьей дозы по 100 мг/кг показало дополнительное уменьшение частоты возникновения пневмоторакса и уменьшение смертности.

В клиническом исследовании (NINSAPP), проведенного у спонтанно дышащих новорожденных, сравнивали введение препарата Куросурф® через тонкий катетер (менее инвазивная методика введения сурфактанта – МИВС или LISA – Less Invasive Surfactant Administration) - со стандартным введением препарата Куросурф® (интубация, введение препарата и механическая вентиляция) в двух группах недоношенных новорожденных с РДС и гестационным возрастом 23-27 недель (группа LISA (МИВС) $n=108$, контрольная группа $n=105$). Методика МИВС (LISA) по сравнению со стандартными методиками введения препарата была не менее эффективной в отношении выживания к гестационному возрасту 36 недель без бронхопупльмональной дисплазии. При этом введение препарата с помощью методики МИВС (LISA) превосходило по эффективности стандартные методики введения препарата в отношении увеличения выживаемости без серьезных осложнений и уменьшения частоты других заболеваний, связанных с недоношенностью. При использовании методики МИВС (LISA) значительно снижалась потребность в механической вентиляции легких.

Новые данные в разделе «Способ применения и дозы»

Добавлена информация о том, что препарат Куросурф должен вводиться только в стационаре, врачами, имеющими подготовку и опыт интенсивной терапии новорожденных, а также при наличии в стационаре соответствующего оборудования для искусственной вентиляции легких и мониторинга состояния новорожденных с РДС.

Описана подробная инструкция по вскрытию флакона:

Суспензию следует извлекать из флакона с помощью стерильной иглы и шприца, следуя инструкциям, описанным ниже.

- 1) Найдите открывающийся вверх (Flip Up) язычок на цветной пластиковой крышке.
- 2) Поднимите язычок и потяните его вверх.
- 3) Потяните пластиковую крышку с алюминиевой частью вниз.
- 4) и 5) Удалите кольцо полностью, путем оттягивания и снятия алюминиевой обкатки.
- 6) и 7) Снимите резиновую крышечку для того, чтобы извлечь содержимое флакона.

Каждый флакон предназначен только для однократного использования. Утилизируйте неиспользованную часть суспензии, оставшуюся во флаконе. Не сохраняйте неиспользованную часть суспензии для того, чтобы ввести ее позже.

Невскрытые и неиспользованные флаконы препарата Куросурф®[®], которые были нагреты до комнатной температуры, могут быть возвращены в холодильник для хранения в течение 24 часов для использования в дальнейшем. Нагревать препарат до комнатной температуры и возвращать для хранения в холодильник более одного раза нельзя.

Подробно описаны 4 методики эндотрахеального введения препарата.

- a) с отсоединением ребенка от аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ)

Отсоедините ребенка на мгновение от аппарата ИВЛ и через эндотрахеальную трубку введите однократно болюсно в нижнюю часть трахеи суспензию в дозе 1,25-2,5 мл/кг (100-200 мг/кг) массы тела. Проводите в течение приблизительно одной минуты ручную вентиляцию легких с помощью дыхательного мешка и затем вновь подсоедините ребенка к аппарату ИВЛ с теми же настройками, что и до введения препарата. При необходимости введения дополнительных доз (1,25 мл/кг, что эквивалентно 100 мг/кг) они могут быть введены тем же способом.

- b) Без отсоединения ребенка от аппарата ИВЛ

Введите однократно болюсно 1,25 - 2,5 мл/кг (100 - 200 мг/кг) суспензии непосредственно в нижний отдел трахеи, пропустив катетер через аспирационное отверстие в эндотрахеальную трубку. При необходимости введения дополнительных доз (1,25 мл/кг, что эквивалентно 100 мг/кг) они могут быть введены тем же способом.

с) Интубация, введение сурфактанта, экстубация (удаление интубационной трубки INSURE)

Имеется третий вариант введения, представляющий собой интубацию новорожденного для введения сурфактанта. Дозы те же, что и при способах введения а) и б). В этом случае применяется вентиляция легких с помощью дыхательного мешка после введения сурфактанта и экстубации; может быть применено создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (ППД) через носовые канюли (назальное ППД).

с) Менее инвазивное введение сурфактанта через тонкий катетер (МИВС) или LISA (Less Invasive Surfactant Administration)

В качестве альтернативы у спонтанно дышащих недоношенных детей препарат Куросурф® может также вводиться с помощью менее инвазивной методики введения сурфактанта через тонкий катетер. Дозы те же, что и при способах введения а), б) и с). Катетер с маленьким диаметром, обеспечивающий возможность постоянного спонтанного дыхания, вводится в трахею ребенка, находящегося на режиме ППД, с непосредственной визуализацией голосовых связок с помощью ларингоскопа. Инстилляцию препарата Куросурф® проводят в виде однократного болюсного введения в течение 0,5-3 мин. После инстиляции препарата Куросурф® тонкий катетер немедленно удаляется. В течение всей процедуры следует проводить ППД-терапию.

Для этого метода введения сурфактанта следует использовать тонкие катетеры марки SE.

Описаны методы контроля за состоянием новорожденных при введении препарата.

Независимо от используемого способа введения препарата рекомендуется частый контроль газового состава крови, так как после введения препарата обычно наблюдается немедленное повышение PaO_2 или насыщение крови кислородом.

Также, во избежание гипероксии, рекомендуется проводить постоянный чрескожный мониторинг давления кислорода в крови (PO_2) или насыщения крови кислородом.

Новые данные по безопасности в разделе «Побочное действие»

Добавлены новые нежелательные явления: сепсис, внутричерепное кровоизлияние, брадикардия, пневмоторакс, бронхолегочная дисплазия, гипероксия, неонатальный цианоз, апноэ, отклонение от нормы энцефалограммы, осложнения эндотрахеальной интубации.

Дано более подробное описание отдельных нежелательных явлений:

апноэ и сепсис могут возникнуть, как следствие незрелости ребенка.

Возникновение внутричерепного кровоизлияния после инстилляций препарата Куросурф® связано со снижением средних значений артериального давления и ранними пиками артериальной оксигенации (PaO₂). Рекомендуется избегать высоких пиков PaO₂ путем немедленной коррекции показателей ИВЛ после инстилляций препарата.

В клинических исследованиях сообщалось о незначительной тенденции к увеличению частоты незаращения артериального (Боталлова) протока у детей, которые получали лечение препаратом Куросурф® (как и другими сурфактантами).

Наблюдалось образование антител к белковым компонентам препарата Куросурф®, но до настоящего времени без какого-либо подтверждения его клинической значимости.

Недоношенные новорожденные имеют относительно высокую частоту кровоизлияний и ишемии головного мозга, о которых сообщалось, как о перивентрикулярной лейкомаляции, и гемодинамических аномалий, таких как незаращение артериального (Боталлова) протока и сохранение фетального кровообращения, несмотря на проведение интенсивной терапии. Эти дети имеют высокий риск развития инфекций, таких как пневмония и бактериемия (или септицемия). В перинатальном периоде у них могут возникать судороги. У недоношенных детей также часто развиваются гематологические и электролитные нарушения, которые могут усугубляться тяжестью состояния и ИВЛ. Для завершения картины осложнений недоношенности возможны следующие нарушения, непосредственно связанные с тяжестью состояния и применением ИВЛ, необходимой для реоксигенации: пневмоторакс, интерстициальная эмфизема легких и легочные кровотечения. Наконец, длительное применение высоких концентраций кислорода и ИВЛ ассоциируется с развитием бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных.

Методика МИВС (LISA)

В клинических исследованиях, некоторые, не имеющие последствий, преходящие и слабо выраженные нежелательные явления, связанные с введением препарата, чаще наблюдались

в группах МИВС (LISA), чем в контрольных группах стандартного введения препарата; в частности: снижение насыщения крови кислородом (57,4 % в группе МИВС (LISA) против 26,6 % в группах стандартного лечения), апноэ (21,8 % против 12,8 %), брадикардия (11,9 % против 2,8 %), появление пены изо рта (21,8 % против 2,8 %), кашель (7,9 % против 0,9 %), удушье (6,9 % против 1,8 %) чихание (5 % против 0%). Такие различия между этими двумя группами лечения могут объясняться менее частым применением седативной терапии в группах МИВС (LISA) по сравнению с группами стандартного лечения.

Большинство этих нежелательных явлений были легко устранимыми.

Во время сравнительного клинического исследования (NINSAPP), проведенного у спонтанно дышащих новорожденных, сообщалось о нескольких случаях некротизирующего энтероколита, потребовавшего хирургического вмешательства (8,4 % в группе МИВС (LISA) и 3,8 % в группе стандартного введения препарата – интубация, механическая вентиляция) и кишечной фокальной перфорации, потребовавшей хирургического вмешательства (11,2 % в группе МИВС (LISA) и 10,6 % в группе стандартного введения препарата). Однако, эти различия между группами лечения не были статистически значимыми. Эти нежелательные явления могли быть осложнениями недоношенности или последствиями других методов лечения, используемых у недоношенных детей.

Новые данные в разделе «Особые указания»

Лечение

После введения препарата Куросурф® податливость легких к растяжению (экскурсия грудной клетки) и оксигенация могут быстро улучшиться, что требует быстрого снижения максимального давления на вдохе, не дожидаясь подтверждения увеличения оксигенации по результатам газового анализа крови.

Улучшение альвеолярного газообмена может приводить к быстрому увеличению концентрации кислорода в артериальной крови: поэтому, чтобы избежать развития гипероксии, следует быстро скорректировать концентрацию вдыхаемого кислорода. С целью поддержания надлежащих значений насыщения крови кислородом в дополнение к периодическому газовому анализу крови также рекомендуется проведение чрескожного мониторинга PaO_2 и насыщения крови кислородом.

Для продолжения лечения новорожденного, получившего лечение сурфактантом, может использоваться вентиляция с постоянным положительным назальным давлением (назальное ППД), но только в отделениях, оснащенных соответствующей аппаратурой. Дети, которым был введен сурфактант, должны тщательно наблюдаться на предмет возникновения признаков инфекции. При ранних проявлениях инфекций они немедленно должны получать соответствующую антибиотикотерапию.

При введении препарата Куросурф® с помощью метода МИВС (LISA) сообщалось об увеличении частоты развития брадикардии, апноэ и снижения насыщения крови кислородом. Эти явления обычно были кратковременными и проходили без последствий во время введения препарата и легко устранялись. Если эти явления становятся серьезными, следует прекратить введение сурфактанта и начать лечение этих осложнений.

Профилактика

Профилактическое введение сурфактанта должно проводиться только в медицинских помещениях, где возможно проведение интенсивной терапии новорожденных и имеются условия для мониторинга их состояния. Оно должно проводиться в соответствии со следующими рекомендациями:

- а) профилактику (в течение первых 15 минут после рождения) следует проводить почти всем новорожденным с гестационным возрастом менее 27 недель;
- б) следует рассмотреть вопрос о проведении профилактики у детей с гестационным возрастом более 26 недель, но менее 30 недель, если они нуждаются в интубации в родовом зале, или если мать не принимала пренатально глюкокортикостероиды; если пренатальные глюкокортикостероиды матерью принимались, то сурфактант следует вводить только при развитии РДС;
- с) принимая во внимание другие факторы риска развития РДС, вопрос о проведении профилактики следует рассмотреть у недоношенных новорожденных при наличии любых следующих состояний: пренатальная асфиксия, сахарный диабет у матери, многоплодная беременность, мужской пол, семейный анамнез развития РДС и кесарево сечение. У всех других недоношенных новорожденных рекомендуется вводить сурфактант, как можно раньше при появлении первых признаков развития РДС.

Отсутствует доступная информация по эффектам введения первоначальной дозы, отличающейся от 100 или 200 мг/кг, введения препарата чаще, чем через 12 часов или начале введения препарата позднее чем через 15 часов после установления диагноза РДС.

Введение препарата Куросурф недоношенным детям со снижением артериального давления не изучалось.

С полным текстом обновленной инструкции вы можете ознакомиться на сайте Государственного реестра лекарственных средств по электронному адресу grls.rosminzdrav.ru.

Если у вас возникнут дополнительные вопросы по информации, изложенной в данном письме, просим направлять их по следующему адресу:

ООО «Къези Фармасьютикалс»
125190, г. Москва, ул. Лесная д.43,
Тел. представительства в России:
+7 495 9671212, факс: +7 495 9671211.
e-mail: pharmacovigilance.ru@chiesi.com

С уважением,

Менеджер департамента по работе с
государственными органами
ООО «Къези Фармасьютикалс»
Конт. тел. +7 905 567 06 83



Титова Е.Н.