



Hướng dẫn sử dụng

**CUROSURF® - Hỗn dịch bơm ống nội khí quản**

Thuốc bán theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, hỏi xin lời khuyên của bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn.

Để xa tầm tay trẻ em.

**Mô tả dạng bào chế**

Hỗn dịch vô khuẩn để bơm vào ống nội khí quản. CUROSURF® được bơm qua đường ống đặt nội khí quản vào trong khí quản hoặc phế quản. Thuốc đơn liều. Lọ 1,5 ml hoặc lọ 3 ml.

**Thành phần:**

Mỗi lọ 1,5ml chứa:

Hoạt chất: 120 mg phospholipid chiết từ phổi lợn

Tá dược: NaCl 13,5 mg, nước cất vừa đủ.

Mỗi lọ 3,0ml chứa:

Hoạt chất: 240 mg phospholipid chiết từ phổi lợn

Tá dược: NaCl 27,0 mg, nước cất vừa đủ

CUROSURF® là chất điện hoạt tự nhiên (surfactant) điều chế từ phổi lợn, chứa hầu hết là phospholipid, đặc biệt là phosphatidylcholin (chiếm khoảng 70% hàm lượng phospholipid tổng) và khoảng 1% các protein SP-B và SP-C đặc hiệu phân tử lượng thấp kỵ nước.

**Nhóm dược lý điều trị**

Chất điện hoạt phổi (surfactant) chứa các phospholipid tự nhiên.

**Đặc tính dược lực học**

Phân nhóm điều trị: Mã ATC R07AA02 – Chất điện hoạt phổi

Chất điện hoạt phổi là hỗn hợp các chất, chủ yếu là phospholipid và các protein đặc hiệu, lót mặt trong của phế nang và có chức năng làm giảm sức căng bề mặt phổi. Hoạt tính làm giảm sức căng bề mặt này là cần thiết để ổn định phế nang, và tránh trụy ở thì cuối của thở ra, như vậy giữ vững được sự trao đổi khí đầy đủ qua chu kỳ thông khí.

Khi thiếu chất điện hoạt phổi do bất kỳ nguyên nhân nào, sẽ dẫn tới suy hô hấp nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, gọi là hội chứng suy kiệt hô hấp (RDS) hoặc bệnh màng trong (HMD). RDS là nguyên nhân chính gây bệnh cấp tính và tử vong ở trẻ đẻ non và có thể cũng dẫn đến các di chứng thần kinh và hô hấp kéo dài.

CUROSURF® được bào chế nhằm thay thế sự thiếu hụt chất điện hoạt phổi nội sinh, bằng cách đưa chất điện hoạt ngoại sinh vào trong khí quản.

Tính chất điện hoạt của CUROSURF® giúp thuốc phân bố đồng đều trong phổi và trải rộng ra vào mặt phân giới khí dịch của phế nang. Tác dụng sinh lý và tác dụng điều trị của CUROSURF® đối với sự thiếu hụt chất điện hoạt nội sinh của phổi đã được chứng minh rõ trong nhiều mô hình động vật.

CUROSURF® cải thiện rõ rệt sự giãn nở của phổi trong nghiên cứu trên thai của thỏ đẻ non sau khi cắt bỏ tử cung và giết ngay.

Sau khi cho thỏ sinh thiếu tháng dùng CUROSURF® qua ống khí quản, thỏ được thông khí với 100% oxy, thấy cải thiện đáng kể thể tích hô hấp và khả năng thích ứng phổi-lồng ngực so với nhóm chứng.

Cũng trên thỏ đẻ non, điều trị với CUROSURF® (duy trì thể tích hô hấp chuẩn khoảng 10 ml/kg) cho kết quả nâng khả năng thích ứng của hệ phổi – lồng ngực tới mức tương đương với thỏ được sinh đủ tháng.

Các thử nghiệm lâm sàng mở và có đối chứng rộng rãi trên thế giới cho thấy CUROSURF® có hiệu lực điều trị trên trẻ có hội chứng RDS và ở trẻ đẻ non có nguy cơ RDS.

Trẻ đẻ non dùng liều đơn CUROSURF® (1,25 – 2,5 ml/kg tương đương 100 – 200 mg/kg phospholipid) cho thấy khả năng cải thiện nhanh và mạnh sự cung cấp oxy kèm với giảm nồng độ oxy hít vào (FiO<sub>2</sub>) và tăng PaO<sub>2</sub>, cải thiện các chỉ số PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> và a/A PO<sub>2</sub>; đồng thời làm giảm cả tỷ lệ tử vong và tỷ lệ các biến chứng chính ở phổi. Nếu dùng liều thứ 2 hoặc thứ 3, mỗi liều 100 mg/kg sẽ tiếp tục làm giảm tần số tràn khí màng phổi và tỷ lệ tử vong.

**Đặc tính dược động học**

CUROSURF® tồn tại chủ yếu ở phổi sau khi đưa vào khí quản với thời gian bán thải là 67 giờ đối với chất đánh dấu <sup>14</sup>C – dipalmitoyl-phosphatidylcholin ở thỏ sơ sinh. Sau khi dùng 48 giờ, chỉ tìm thấy vết của các lipid điện hoạt ở huyết thanh và ở các cơ quan ngoài phổi.

**Chỉ định**

Điều trị hội chứng suy hô hấp (RDS) hoặc bệnh màng trong ở trẻ mới sinh.

Dự phòng nguy cơ RDS ở trẻ đẻ non.

**Liều lượng và cách dùng**

Chỉ nên sử dụng CUROSURF® tại bệnh viện, bởi những người đã được đào tạo và có kinh nghiệm trong lĩnh vực chăm sóc và hồi phục cho trẻ sinh non, có sẵn các trang thiết bị phù hợp để thông khí và theo dõi trẻ bị RDS.

**Điều trị hồi sức:** Liều khuyến cáo là một liều đơn 100-200 mg/kg thể trọng (1,25 - 2,5ml/kg). Có thể dùng liều bổ sung 100 mg/kg, mỗi lần phải cách quãng 12 giờ ở trẻ vẫn còn cần trợ giúp hô hấp và bổ sung oxy (tổng liều tối đa là 300-400 mg/kg).

Khuyến cáo nên khởi đầu điều trị càng sớm càng tốt, sau khi đã chẩn đoán đúng là hội chứng suy hô hấp (RDS).

**Dự phòng:** Liều đơn 100-200mg/kg (1,25-2,5ml/kg) dùng càng sớm càng tốt sau khi sinh (trong vòng 15 phút). Các liều bổ sung 100mg/kg có thể dùng 6-12 giờ sau khi dùng liều đầu tiên, sau đó dùng cách quãng 12 giờ trong trường hợp hội chứng RDS cần phải thở máy (tổng liều tối đa là 300-400mg/kg thể trọng).

**Cách dùng**

Lọ thuốc CUROSURF® dạng dùng sẵn, nên được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ +2°C đến + 8°C . Trước khi sử dụng nên làm ấm lọ thuốc về nhiệt độ phòng, ví dụ bằng cách giữ trong lòng bàn tay một vài phút, và lật ngược nhẹ lọ thuốc, không được lắc thuốc, để đạt được một hỗn dịch đồng nhất.

Lấy hỗn dịch ở lọ ra bằng kim tiêm và bơm tiêm vô khuẩn theo như hướng dẫn mô tả trong mục **Hướng dẫn sử dụng/xử hủy**.

CUROSURF® có thể được sử dụng bằng một trong các cách sau:

a. Ngắt kết nối bệnh nhi với máy thở

Tạm thời ngắt kết nối bệnh nhi với máy thở và bơm trực tiếp 1,25 đến 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) hỗn dịch, dạng 1 liều đơn, vào phần dưới khí quản thông qua ống đặt nội khí quản. Tiến hành bóp bóng bằng tay khoảng 1 phút và sau đó nối lại máy thở với bệnh nhi, cài đặt các thông số giống như trước khi dùng thuốc. Các liều tiếp theo (1,25 ml/kg) nếu cần cũng được sử dụng như cách trên.

b. Không ngắt kết nối bệnh nhi với máy thở

Dùng 1,25 đến 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) hỗn dịch, dạng 1 liều đơn, bơm trực tiếp vào khí quản dưới bằng cách đưa vào trong ống đặt nội khí quản thông qua một ống thông được nối với đầu hút của xy lanh. Các liều tiếp theo (1,25 ml/kg) nếu cần cũng được sử dụng theo cách này.

c. Sử dụng kỹ thuật đặt nội khí quản – bơm chất điện hoạt phổi – rút nội khí quản (kỹ thuật INSURE)

Có một lựa chọn thứ 3 để sử dụng thuốc, đó là đặt nội khí quản cho trẻ sơ sinh để đưa chất điện hoạt phổi vào. Các liều dùng giống như trong mục a và b. Trong trường hợp này, kỹ thuật bóp bóng được sử dụng và sau khi đặt nội khí quản, có thể lựa chọn thông khí áp lực dương liên tục qua đường mũi (Nasal Continuous Positive Airway Pressure).

Phải thường xuyên kiểm tra nồng độ khí trong máu cho dù sử dụng phương pháp dùng nào, vì sau khi dùng thuốc này, thường thấy tăng ngay PaO<sub>2</sub> hoặc độ bão hòa oxy.

Nên duy trì theo dõi liên tục PO<sub>2</sub> qua da hoặc độ bão hòa oxy để tránh tăng oxy mô.

**Hướng dẫn sử dụng/xử hủy**

Nên làm ấm lọ thuốc về nhiệt độ phòng, trước khi sử dụng, lật nhẹ ngược lọ thuốc mà không được lắc để thu được một hỗn dịch đồng nhất.

Hỗn dịch được rút ra từ lọ thuốc dùng kim tiêm và ống tiêm vô trùng.

Để rút thuốc ra, cẩn thận làm theo các hướng dẫn dưới đây:

- 1) Xác định vị trí vết khía hình V trên nắp nhựa màu.
- 2) Kéo vết khía hình V lên
- 3) Kéo nắp nhựa có phần nhôm đi xuống
- 4) và 5) Bỏ toàn bộ phần vòng bằng cách kéo bỏ phần nhôm
- 6) và 7) Bỏ phần nắp cao su để trích lấy thuốc.

Sử dụng duy nhất một lần. Loại bỏ bất kỳ phần thuốc nào chưa sử dụng còn lại trong lọ. Không giữ phần chưa sử dụng cho lần sử dụng sau này.

Bất kỳ thuốc không sử dụng hoặc rác thải phải được hủy theo quy định.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc

**Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**

Trước khi bắt đầu điều trị với CUROSURF®, cần ổn định tình trạng chung của trẻ. Ngoài ra, khuyến cáo điều chỉnh các dấu hiệu nhiễm acid, hạ huyết áp, thiếu máu, hạ đường huyết và giảm thân nhiệt.

Trong trường hợp trào ngược, dùng sử dụng CUROSURF® và , nếu cần thiết, nên tăng áp lực đỉnh thở vào trên các máy thở cho đến khi rút ống nội khí quản.

Khi thông khí trẻ sơ sinh bị suy yếu đáng kể trong khi hoặc ngay sau khi dùng thuốc có thể do tắc ống nội khí quản do dịch nhầy, đặc biệt là nếu dịch tiết hô hấp có trước khi dùng thuốc. Hút đờm dãi cho trẻ trước khi dùng thuốc có thể làm giảm khả năng chất nhầy gây tắc ống nội khí quản . Nếu nghi ngờ có tắc nghẽn ống nội khí quản, và việc hút dịch nhầy không làm hết tắc, nên thay thế ống nội khí quản ngay lập tức.

Tuy nhiên, việc hút dịch nhầy khí quản không được khuyến cáo trong ít nhất 6 giờ sau khi dùng thuốc, ngoại trừ các trường hợp nguy kịch đe dọa tính mạng.

Trong trường hợp xảy ra nhịp tim chậm, hạ huyết áp, và giảm độ bão hòa oxy (xem phần **Tác dụng không mong muốn**), nên ngừng sử dụng CUROSURF® và xem xét thực hiện các biện pháp thích hợp để bình thường hóa nhịp tim. Sau khi ổn định, trẻ vẫn có thể được điều trị tiếp nhưng với điều kiện phải kiểm soát thích hợp các dấu hiệu sống.

Sau khi bơm, sự giãn nở lồng ngực có thể cải thiện nhanh chóng, cần giảm ngay áp lực đỉnh hít vào mà không cần chờ xác nhận từ phân tích khí

0108001754/01

máu.

Cải thiện trao đổi khí phế nang có thể dẫn đến gia tăng nhanh chóng nồng độ oxy máu động mạch: do đó cần thực hiện điều chỉnh nhanh chóng nồng độ oxy thở để tránh tình trạng tăng oxy huyết. Để duy trì các giá trị oxy máu thích hợp, ngoài việc phân tích khí máu định kỳ, nên giám sát liên tục PaO<sub>2</sub> qua da hoặc độ bão hòa oxy.

Thông khí áp lực dương liên tục qua đường mũi (CPAP mũi) có thể được sử dụng để điều trị duy trì cho trẻ sơ sinh được điều trị với surfactant, nhưng chỉ trong các bệnh viện được trang bị để thực hiện kỹ thuật này.

Trẻ điều trị surfactant nên được theo dõi cẩn thận những dấu hiệu của nhiễm trùng. Khi có những dấu hiệu nhiễm trùng sớm nhất, cần dùng liệu pháp kháng sinh phù hợp cho trẻ ngay lập tức.

Trong trường hợp đáp ứng điều trị với CUROSURF® không được như mong đợi hoặc nhanh chóng bị tái phát thì trước khi dùng liều tiếp theo, nên xem xét đến khả năng có các tình trạng phức tạp khác của trẻ sinh non như bệnh còn ống động mạch hoặc có thể có các bệnh phổi khác như viêm phổi.

Trẻ đẻ non bị tình trạng rách nát màng phế nang quá lâu (> 3 tuần) có thể bị giảm sản phổi ở một mức độ nào đó và có thể sẽ không có đáp ứng tối ưu với chất điện hoạt ngoại sinh.

Dùng chất điện hoạt có thể làm giảm mức độ nghiêm trọng của RDS (hội chứng suy hô hấp) hoặc làm giảm nguy cơ xuất hiện hội chứng, song không thể loại trừ hoàn toàn tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh liên quan tới trẻ sinh thiếu tháng, bởi vì trẻ đẻ non có thể bị các bệnh phức tạp khác do sinh thiếu tháng.

Sau khi dùng CUROSURF®, tình trạng hoạt động điện não giảm thoáng qua kéo dài từ 2 đến 10 phút đã được ghi nhận. Điều này chỉ được quan sát thấy trong một nghiên cứu và ảnh hưởng của nó chưa rõ ràng.

Sử dụng chất điện hoạt để dự phòng chỉ nên thực hiện ở phòng sinh đầy đủ trang thiết bị và tuân theo các khuyến cáo sau:

a) Nên dự phòng (trong vòng 15 phút sau khi sinh) cho hầu hết tất cả các trẻ sinh non dưới 27 tuần tuổi thai.

b) Nên cân nhắc khi dự phòng cho trẻ trên 26 tuần nhưng dưới 30 tuần tuổi thai nếu phải đặt nội khí quản ngay trong phòng sinh nở hoặc nếu mẹ chưa được dùng corticosteroid trước khi sinh; khi đã sử dụng các corticosteroid trước khi sinh thì chỉ nên sử dụng chất điện hoạt phổi khi đã xuất hiện RSD.

c) Dự phòng khi có các yếu tố nguy cơ khác cũng nên được cân nhắc ở các trẻ sinh non khi có bất cứ tình trạng nào sau đây: ngạt chu sinh, tiểu đường trọng thời gian mang thai, đa thai, giới tính nam, tiểu sử gia đình có RDS và phải sinh mổ.

Đối với tất cả các trẻ sơ sinh đẻ non khác, khuyến cáo dùng chất điện hoạt sớm ngay từ khi có những dấu hiệu RDS đầu tiên xuất hiện.

Chưa có thông tin về hiệu quả của việc dùng liều khởi đầu khác liều 100 hoặc 200 mg/kg, việc dùng thuốc với tần suất dày hơn 12 giờ, hoặc bắt đầu dùng CUROSURF® muộn hơn 15 giờ kể từ khi chẩn đoán là RDS.

Việc sử dụng CUROSURF® cho trẻ sinh non bị huyết áp thấp nghiêm trọng chưa được nghiên cứu.

#### **Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác:**

Hiện vẫn chưa biết

#### **Ảnh hưởng lên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú:**

Chỉ định điều trị không áp dụng cho các đối tượng này.

#### **Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:**

Chỉ định điều trị không áp dụng cho các đối tượng này.

#### **Tác dụng không mong muốn:**

Các tác dụng không mong muốn quan sát được trong quá trình điều trị trên các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình lưu hành thuốc được liệt kê ở bảng sau theo phân loại trên hệ cơ quan (theo MedDRA) và tần suất xảy ra như sau: rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ); phổ biến ( $\geq 1/100$  và  $< 1/10$ ); không phổ biến ( $\geq 1/1000$  và  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  và  $< 1/1000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ); không biết tần suất (không thể ước tính được từ các dữ liệu sẵn có).

Phân loại trên hệ cơ quan theo MedRA	Phản ứng bất lợi	Tần suất xảy ra
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Nhiễm khuẩn huyết	Không phổ biến
Rối loạn trên hệ thần kinh	Xuất huyết nội sọ	Không phổ biến
Rối loạn trên tim	Chậm nhịp tim	Hiếm gặp
Rối loạn trên mạch	Hạ huyết áp	Hiếm gặp
Rối loạn trên hệ hô hấp, ngực và trung thất	Loạn sản phế quản phổi	Hiếm gặp
	Tràn khí màng phổi	Không phổ biến
	Xuất huyết phổi	Hiếm gặp
	Tăng oxy huyết	Không biết
	Chứng xanh tím ở trẻ sơ sinh	Không biết
	Chứng ngưng thở	Không biết
Xét nghiệm	Giảm độ bão hòa oxy máu	Hiếm gặp
	Bất thường điện não đồ	Không biết
Tổn thương, nhiễm độc và các tai biến thủ thuật	Biến chứng khi đặt nội khí quản	Không biết

Chứng ngưng thở và nhiễm khuẩn huyết có thể xảy ra do là hậu quả của việc trẻ sinh non tháng. Việc xảy ra xuất huyết não sau khi bơm CUROSURF® có liên quan đến sự giảm huyết áp động mạch trung bình và phân áp oxy động mạch (PaO<sub>2</sub>) đạt đỉnh sớm. Để tránh PaO<sub>2</sub> đạt đỉnh cao bằng cách điều chỉnh máy thở ngay lập tức sau khi bơm thuốc đã được khuyến cáo. Trong các nghiên cứu lâm sàng tiến hành cho đến nay, các báo cáo cho thấy xu hướng bệnh còn ống động mạch tăng nhẹ ở trẻ điều trị bằng CUROSURF® (cùng giống như với các chất điện hoạt khác). Sự hình thành kháng thể chống lại các thành phần protein của CUROSURF® đã được quan sát thấy, nhưng cho đến nay không có bằng chứng về lâm sàng.

Trẻ sinh non có tỷ lệ tương đối cao bị xuất huyết não và thiếu máu não, đã được báo cáo như bệnh viêm chất trắng thùy quanh não thất và bất thường huyết động học như còn ống động mạch và sự kéo dài tuần hoàn thai nhi mặc dù đã chăm sóc đặc biệt. Những trẻ này cũng có nguy cơ cao bị các bệnh nhiễm trùng như viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết (hoặc nhiễm trùng huyết). Co giật cũng có thể xảy ra trong giai đoạn chu sinh. Trẻ sinh non cũng thường bị rối loạn huyết học và điện giải, có thể trở nên tồi tệ hơn do bệnh nặng và thở máy. Về các biến chứng do sinh non tháng, các rối loạn sau có liên quan trực tiếp đến mức độ nghiêm trọng bệnh và việc sử dụng máy thở, cần thiết cho sự tái tạo quá trình oxy hoá, có thể xảy ra: tràn khí màng phổi, bệnh khí phế thũng, xuất huyết phổi. Cuối cùng, việc sử dụng kéo dài với nồng độ oxy cao và máy thở có liên quan đến sự phát triển của chứng loạn sản phế quản phổi và bệnh võng mạc do sinh non.

*Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc*

#### **Quá liều**

Chưa có báo cáo về quá liều sau khi dùng CUROSURF®. Tuy nhiên, trong trường hợp không chắc là do quá liều hay không, và nếu đã có các tác động lâm sàng rõ rệt lên sự hô hấp của trẻ, sự thông khí hoặc oxy hoá của trẻ, cần hút hỗn dịch ra càng nhiều càng tốt và cân áp dụng các điều trị hỗ trợ cho trẻ, đặc biệt chú ý cân bằng dịch và điện giải.

#### **Tương kỵ**

Hiện chưa thấy có báo cáo.

#### **Hạn dùng**

18 tháng kể từ ngày sản xuất.

#### **Thân trọng đặc biệt khi bảo quản**

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ +2°C tới +8°C, tránh ánh sáng cho tới khi sử dụng. Không sử dụng lượng dư thừa sau lần rút đầu tiên ở lọ thuốc. Lọ CUROSURF® đã làm ấm về nhiệt độ phòng nhưng chưa mở nắp, chưa sử dụng trong vòng 24 giờ có thể cho lại vào tủ lạnh bảo quản để sử dụng tiếp.

Không làm ấm lọ thuốc về nhiệt độ phòng và cho lại vào tủ lạnh quá một lần.

#### **Nhà sản xuất**

Chiesi Farmaceutici S.p.A

Via Palermo, 26/A-43122 Parma (Italy)

Tiếp thị bởi: Hyphens Pharma Pte. Ltd

Ngày duyệt lại tờ hướng dẫn sử dụng: 12/2011