

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CUROSURF 80 mg/ml, endotracheopulmonaire instillatie, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

CUROSURF is een natuurlijk surfactans, bereid uit varkenslongen, dat bijna uitsluitend uit polaire lipiden bestaat, met name fosfatidylcholine (circa 70% van het totale gehalte aan fosfolipiden), en voor circa 1% uit specifieke hydrofobe proteïnen SP-B en SP-C met een laag moleculair gewicht.

Een flacon van 1,5 ml bevat:

Actieve bestanddelen: fosfolipide fractie van varkenslong 120 mg.

Een flacon van 3 ml bevat:

Actieve bestanddelen: fosfolipide fractie van varkenslong 240 mg.

Samenstelling per ml suspensie: fosfolipide fractie van varkenslong 80 mg/ml, gelijk aan circa 74 mg/ml van totaal fosfolipiden en 0,9 mg/ml hydrofobe proteïnen met een laag moleculair gewicht.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Endotracheopulmonaire instillatie, suspensie.

Een witte tot gele steriele suspensie in injectieflacons met één dosis voor endotracheopulmonair gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- ◆ Behandeling van hyaliene membraanziekte (Respiratory Distress Syndrome (RDS)) bij pasgeborenen met een geboortegewicht van meer dan 700 g.
- ◆ Profylactisch gebruik bij vroeggeborenen na een geschatte zwangerschapsduur tussen 24 en 31 weken bij wie een risico voor RDS bestaat of bij wie een tekort aan surfactant is vastgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

4.2.1 Dosering

4.2.1.1 Behandeling

De aanbevolen startdosering is 100-200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg), zo spoedig mogelijk toegediend als een enkelvoudige dosis nadat de diagnose RDS is gesteld. Aanvullende doses van 100 mg/kg (1,25 ml/kg), elk met tussenpozen van 12 uur, kunnen ook geïndiceerd zijn bij geïntubeerde kinderen bij wie RDS verantwoordelijk wordt geacht voor hun aanhoudend slechte of verslechterende ademhalingstoestand (maximale totale dosis 300-400 mg/kg).

4.2.1.2 Profylaxe

Een enkelvoudige dosis van 100-200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg) dient te worden toegediend zo spoedig mogelijk na de geboorte (bij voorkeur binnen 15 minuten). Aanvullende doses van 100 mg/kg kunnen worden gegeven 6-12 uur na de eerste dosis en vervolgens nog eens 12 uur later bij baby's die aanhoudende tekenen van RDS vertonen en afhankelijk blijven van beademing (de maximale dosis bedraagt 300-400 mg/kg).

4.2.2 Wijze van toediening

CUROSURF mag uitsluitend worden toegediend door diegenen die zijn opgeleid en ervaring hebben met de zorg, reanimatie en stabilisering van premature kinderen.

CUROSURF wordt via de endotracheopulmonale weg toegediend bij kinderen, die zuurstof krijgen toegediend en bij wie de hartslag en arteriële zuurstofconcentratie of zuurstofverzadiging voortdurend worden gecontroleerd, zoals gebruikelijk op neonatale afdelingen.

CUROSURF is verkrijgbaar in direct bruikbare flacons die bewaard dienen te worden in de koelkast bij een temperatuur van +2 tot +8°C. De flacon moet vóór gebruik worden opgewarmd tot kamertemperatuur, bijv. door het gedurende ongeveer een uur in de couveuse of gedurende ongeveer drie minuten in een thermostatisch verwarmd bad te plaatsen en het voorzichtig ondersteboven te keren, zonder te schudden, teneinde een gelijkmatige suspensie te verkrijgen.

De suspensie dient uit de flacon te worden opgezogen met een steriele naald en spuit volgens de instructies zoals beschreven in rubriek 6.6.

CUROSURF kan als volgt worden toegediend ofwel door:

- a. Het kind van het beademingstoestel los te koppelen

Koppel het kind kortstondig van het beademingstoestel los en dien 1,25 tot 2,5 ml/kg suspensie toe, in één enkele bolus, rechtstreeks in de onderste trachea via de endotracheale canule. Pas gedurende ongeveer een minuut manuele beademing toe met behulp van een respirator en sluit vervolgens de baby weer aan op het beademingstoestel met dezelfde instellingen als voor de toediening.

Eventuele benodigde verdere doses (1,25 ml/kg) worden op dezelfde wijze toegediend.

of

- b. Het kind aan de beademing te houden

Dien 1,25 tot 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) van de suspensie, in één enkele bolus, rechtstreeks in de onderste trachea via de endotracheale canule. Eventuele benodigde verdere doses (1,25 ml/kg) worden op dezelfde wijze toegediend.

c. Een derde methode betreft toediening via een endotracheale canule in de bevallingskamer vóórdat beademing wordt ingesteld. In dit geval wordt manuele (ballon) beademing toegepast terwijl CUROSURF wordt toegediend via een endotracheale canule die zo spoedig mogelijk wordt verwijderd om met nCPAP te kunnen beginnen.

- d. ‘Less Invasive Surfactant Administration’ met een dunne katheter (LISA)

Als alternatief kan in spontaan ademende vroeggeborenen CUROSURF ook toegediend worden middels een ‘Less Invasive Surfactant Administration’ (LISA) procedure waarbij een dunne katheter wordt gebruikt. De gebruikte doseringen hierbij zijn gelijk aan de onder a), b) en c) genoemde doseringen. Een katheter met een kleine diameter wordt in de trachea ingebracht bij pasgeborenen die d.m.v. nCPAP beademd worden, waarbij continue spontane ademhaling gewaarborgd wordt en er directe visualisatie van de stembanden via laryngoscopie plaatsvindt. CUROSURF wordt toegediend d.m.v. een enkelvoudige dosis gedurende 0,5-3 minuten. Na de toediening van CUROSURF wordt de katheter direct verwijderd. De nCPAP beademing dient gedurende de hele procedure voortgezet te worden.

Bij de toediening van deze surfactant dienen dunne katheters met CE keurmerk te worden gebruikt.

Bijzondere patiëntengroepen

Nier- of leverfunctiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van CUROSURF bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie zijn niet geëvalueerd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat de behandeling met CUROSURF wordt gestart, dient de algemene toestand van het kind stabiel te zijn. Correctie van acidosis, hypotensie, anemie, hypoglykemie en hypothermie is eveneens aanbevolen.

In het geval dat reflux optreedt, dient de toediening van CUROSURF gestaakt te worden en, zonodig moet de piek-inademingsdruk van het beademingstoestel verhoogd worden.

Kinderen bij wie de ademhaling aanzienlijk verslechtert tijdens of kort na toediening, kunnen slijmophoping in de luchtpijp hebben, in het bijzonder als voorafgaand aan de toediening van het geneesmiddel aanzienlijke hoeveelheden longsecretie aanwezig was. Het uitzuigen van de kinderen voordat de dosis wordt toegediend, kan de kans op obstructie van de luchtpijp ten gevolge van de slijmophoping verminderen. Als obstructie van de luchtpijp wordt verwacht en het uitzuigen blijkt zonder succes dan dient de endotracheale canule onmiddellijk te worden teruggeplaatst.

Aspiratie van tracheale secreties wordt echter niet aanbevolen gedurende ten minste 6 uur na toediening, tenzij er sprake is van levensbedreigende situaties.

In het geval van episodes van bradycardie, hypotensie en verminderde zuurstofverzadiging (zie rubriek 4.8) dient de toediening van CUROSURF gestopt te worden en gepaste maatregelen overwogen en ingesteld te worden om de hartslag te normaliseren. Na stabilisatie kan het kind nog steeds behandeld worden onder zorgvuldige controle van vitale functies.

Na toediening van CUROSURF, bij aansluiting op het beademingstoestel of onmiddellijk daarna, kan de compliance (borst-expansie) snel verbeteren, waardoor een snelle en adequate aanpassing van de instellingen van het zuurstofapparaat vereist is.

De verbetering van de alveolaire gasuitwisseling kan een snelle toename teweegbrengen van arteriële zuurstofconcentratie; daarom dient een snelle aanpassing van de ingeademde zuurstofconcentratie plaats te vinden om hyperoxie te voorkomen. Teneinde de juiste bloed-oxygenatiewaarden te handhaven, wordt naast periodieke bloedgasanalyses, voortdurende controle van transcutane PaO₂ of zuurstofverzadiging aangeraden.

Continue positieve nasale luchtdruk (NCPAP, nasal continuous positive airway pressure) kan toegepast worden om de behandeling voort te zetten, maar slechts op afdelingen die voor deze techniek zijn uitgerust.

Kinderen die met surfactans worden behandeld, dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op verschijnselen van infectie. Bij de eerste tekenen van infectie dient het kind onmiddellijk geschikte antibiotica te worden gegeven.

In gevallen van onvoldoende reactie op behandeling met CUROSURF of een snelle terugval, dienen andere complicaties van de onrijpheid, zoals duidelijke ductus arteriosus of andere longziekten zoals pneumonie te worden overwogen, voordat de volgende dosis wordt toegediend.

Kinderen die geboren zijn na langdurige hernia van de membranen (langer dan drie weken) kunnen een zekere mate van longhypoplasie hebben en soms geen optimale respons op het exogene surfactans geven.

Toediening van surfactans kan de ernst van RDS verminderen doch kan niet geheel de sterfte en ziekte elimineren die in verband staan met voortijdige geboorte, daar prematuur geborenen bloot kunnen staan aan andere complicaties van hun onvolgroeidheid. Na toediening van CUROSURF is een kortstondige depressie van de elektrische hersenactiviteit geregistreerd die 2 tot 10 minuten duurt. Dit is slechts waargenomen in een studie en de betekenis hiervan is niet duidelijk.

Indien CUROSURF d.m.v. de LISA-methode wordt toegediend, is er vaker bradycardie, apneu en verminderde zuurstofsaturatie gemeld. Deze bijwerkingen zijn meestal kortdurend en hebben geen gevolgen tijdens de toediening en kunnen makkelijk onder controle gehouden worden. Indien deze bijwerkingen ernstig worden dient de surfactant-behandeling onderbroken en de complicaties behandeld te worden.

Profylaxe met surfactans dient alleen te worden uitgevoerd als de bevallingskamer beschikt over de juiste faciliteiten. Voorts gelden de volgende aanbevelingen:

- Profylaxe (binnen 15 minuten na de geboorte) dient te worden gegeven aan bijna alle baby's die geboren worden na een zwangerschapsduur van minder dan 27 weken.
- Profylaxe moet overwogen worden bij baby's die geboren worden na een zwangerschapsduur van meer dan 26 weken, maar minder dan 30 weken als intubatie noodzakelijk is in de bevallingskamer of als de moeder geen prenatale corticosteroiden heeft gekregen.
- Als prenataal corticosteroiden werden toegediend, mag surfactans alleen worden toegediend als RDS optreedt.
- Andere risicofactoren die overwogen dienen te worden bij vroeggeboren kinderen zijn: perinatale asfyxie, diabetes bij de moeder, meervoudige zwangerschappen, mannelijk geslacht, familiale geschiedenis van RDS en keizersnede.

Bij alle overige vroeggeborenen wordt aanbevolen het surfactans toe te dienen als vroegtijdige interventiebehandeling of volgens selectieve benaderingswijze.

Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van doses die afwijken van de initiële doses van 100 of 200 mg/kg, doseringen die vaker dan elke 12 uur worden toegediend, of toediening van CUROSURF na meer dan 15 uur nadat de diagnose RDS is gesteld.

De toediening van CUROSURF aan vroeggeboren kinderen met ernstige hypotensie is niet onderzocht.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tot dusver zijn geen interacties bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die werden waargenomen tijdens behandeling in klinisch onderzoek en geïntegreerd met bijwerkingen uit post-marketing gegevens worden in onderstaande tabel naar orgaansysteem weergegeven (met de voorkeursterminologie uit MedDRA) en naar de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sepsis	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Intracraniale hemorrhagie	Soms
Hartaandoeningen	Bradycardie	Zelden
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchopulmonale dysplasie Pneumothorax Pulmonale hemorrhagie Hyperoxie Cyanose neonataal Apneu	Zelden Soms Zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Onderzoeken	Zuurstofverzadiging afgenomen Electroencephalogram abnormaal	Zelden Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Endotracheale intubatiecomplicatie (inclusief Endotracheale reflux)	Niet bekend

Apneu en sepsis kunnen optreden als gevolg van de onvolgroeidheid van de kinderen. Het optreden van intracraniale hemorrhagie na instillatie met CUROSURF is in verband gebracht met verlaging van de gemiddelde arteriële bloeddruk en vroege pieken in arteriële oxygenatie (PaO_2). Het wordt aanbevolen om hoge PaO_2 -pieken door aanpassingen aan de beademingsapparatuur onmiddellijk na instillatie te vermijden.

In klinische studies die tot op heden zijn uitgevoerd, is een lichte tendens naar een toegenomen incidentie van duidelijke ductus arteriosus gemeld bij kinderen die met CUROSURF zijn behandeld (zoals bij andere surfactans het geval is).

Vorming van antilichamen tegen de eiwitcomponenten van CUROSURF is waargenomen, echter tot op heden zonder enig bewijs voor klinische relevantie.

Vroeggeborenen hebben relatief hoge incidenties van hersenbloedingen en cerebrale ischemie, gemeld als periventriculaire leukomalacie en hemodynamische anomalieën zoals (duidelijke ductus arteriosus en volharding van foetale circulatie ondanks de voorzieningen van de ‘intensive care’. Deze kinderen lopen ook een hoog risico op het optreden van infecties zoals pneumonie en bacteriëmie (of septicaemie). Stuipen kunnen ook optreden in de perinatale periode.

Vroeggeboren baby's ontwikkelen gewoonlijk ook hematologische- en elektrolytenstoornissen die kunnen verergeren door ernstige ziekte en mechanische beademing. Om een volledig beeld te krijgen van complicaties van onvolgroeing, zijn de volgende aandoeningen direct gerelateerd aan de ernst van de ziekte en het gebruik van mechanische beademing die nodig is voor de re-oxigenatie: pneumothorax, interstitieel pulmonair emfyseem en pulmonale hemorrhagie.

LISA-procedure

Tijdens klinisch onderzoek traden enkele kortdurende en milde bijwerkingen, die geen gevolgen hadden gedurende de toediening, vaker op in de LISA-groep dan in de controle-groep die op de gebruikelijke wijze behandeld werd. Met name onvoldoende zuurstofsaturatie (57,4% in de LISA-groep t.o.v. 26,6% in de controle-groep), apneu (21,8% t.o.v. 12,8%), bradycardie (11,9% t.o.v. 2,8%), schuim op de mond (21,8% t.o.v. 2,8%), hoesten (7,9% t.o.v. 0,9%), verstikking (6,9% t.o.v. 1,8%) en niezen (5% t.o.v. 0%). Dit verschil tussen de twee groepen kan worden gerechtvaardigd door minder gebruik van sedativa in de LISA-groepen t.o.v. de gebruikelijke behandeling.

Het merendeel van deze bijwerkingen kon eenvoudig behandeld worden.

Tijdens een spontaan vergelijkend klinisch onderzoek (NINSAPP) werden enkele gevallen gemeld van necrotiserende enterocolitis waarvoor chirurgisch ingrijpen noodzakelijk was (8,4% in de LISA-groep en 3,8% in de groep die de gebruikelijke toediening/intubatie onderging) en focale interstitiële perforatie waarvoor chirurgisch ingrijpen noodzakelijk was (11,2% in de LISA-groep en 10,6% in de controle-groep). Het verschil tussen beide groepen was statistisch niet-significant. Deze bijwerkingen kunnen ofwel complicaties van de vroeggeboorte zijn of het gevolg van andere behandelingen die in deze vroeggeborenen werden gebruikt.

Zie ook rubriek 4.4 voor verdere informatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website:

www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn tot dusver geen meldingen van overdoseringen na toediening van CUROSURF. Echter, in het onwaarschijnlijke geval van een onbedoelde overdosis, en alleen indien er duidelijke klinische effecten zijn op de ademhaling, beademing of oxygenatie van het kind, dient

zoveel mogelijk suspensie opgezogen te worden en dient het kind een ondersteunende behandeling te krijgen met speciale aandacht voor het vocht- en elektrolyt-evenwicht.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke fosfolipiden,
ATC-code: R07AA02.

Werkingsmechanisme

Longsurfactans is een mengsel van stoffen, voornamelijk fosfolipiden en specifieke proteïnen, dat de interne oppervlakte van de alveolen bekleedt en in staat is de pulmonale oppervlaktetenspanning te verlagen.

Farmacodynamische effecten

Deze oppervlaktetenspanningverlagende activiteit is essentieel om de alveolen te stabiliseren en om een collaps te voorkomen bij de einduitademing, zodat een adequate gaswisseling in stand wordt gehouden gedurende de ventiliatiecyclus.

Tekort aan longsurfactans, door welke oorzaak dan ook, leidt tot ernstige ademhalingsinsufficiëntie die bij premature kinderen bekend staat als ademnoodsyndroom (RDS) of hyaliene membraanziekte (HMD). RDS is de belangrijkste oorzaak van acute sterfte en acute ziekte bij premature kinderen en kan langdurige respiratoire en neurologische gevolgen hebben.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

CUROSURF is ontwikkeld om dit tekort aan endogeen pulmonaal surfactans te vervangen door intratracheale toediening van exogene surfactans.

De oppervlakte-eigenschappen van CUROSURF bevorderen de uniforme verdeling in de longen en de verspreiding over de lucht-vocht raakvlakken in de alveolen.

De fysiologische en therapeutische effecten van CUROSURF bij surfactans-deficiëntie zijn uitvoerig gedocumenteerd voor verschillende dierproef-modellen.

Bij onvolgroeide konijn-foetussen, verkregen door hysterectomie en onmiddellijk daarna gedood, liet de toediening van CUROSURF een opvallende verbetering in de longexpansie zien. Bij premature pasgeboren konijnen die 100% zuurstof kregen toegediend, was er een sterke verbetering van het ademvolume en de long-thorax compliance, vergeleken met controledieren, na toediening van CUROSURF via een tracheale canule.

Ook bij premature pasgeboren konijnen verhoogde de behandeling met CUROSURF (bij een gestandaardiseerd ademvolume van ongeveer 10 ml/kg) de compliance van het long-thorax-systeem tot een niveau gelijk aan dat van volgroeide pasgeboren dieren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Grote internationale, gecontroleerde en open klinische studies hebben de therapeutische effecten van CUROSURF in pasgeborenen met RDS en vroeggeborenen bij wie een risico voor RDS bestaat aangetoond.

Vroeggeborenen die behandeld werden met een enkelvoudige dosis CUROSURF (1,25-2,5 ml/kg overeenkomend met 100-200 mg/kg fosfolipiden) vertoonden een snelle en dramatische verbetering van de oxygenatie met een vermindering van de geïnhalede zuurstofconcentratie (FiO_2) en een toename van PaO_2 en PaO_2/FiO_2 - en a/APO_2 -ratios; er werd een vermindering van de sterfte en de incidentie van grote pulmonale complicaties aangetoond.

De toediening van een tweede of derde dosis van 100 mg/kg lijkt de incidentie van pneumothorax en sterfte verder te verminderen.

Een spontaan klinisch onderzoek (NINSAPP) vergeleek de toediening van CUROSURF met de LISA-procedure en de gebruikelijke procedure (intubatie, toediening en mechanische beademing) in twee groepen van vroeggeborenen met RDS met een zwangerschapsduur tussen 23 en 27 weken (LISA-groep: n=108; controlegroep: n=105). De LISA-methode was niet-inferieur aan de gebruikelijke methode wat betreft het primaire eindpunt (overleving zonder bronchopulmonaire dysplasie na een 36 weken durende zwangerschap). Op de secundaire eindpunten gaf LISA een superieure verbetering van de overleving zonder grote complicaties en een vermindering van andere morbiditeiten die verband houden met vroeggeboorte. De noodzaak voor mechanische beademing werd met LISA significant verminderd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

CUROSURF blijft hoofdzakelijk in de longen na intratracheale toediening met een halfwaardetijd van ^{14}C -gelabeld dipalmitoylfosfatidylcholine van 67 uur bij pasgeboren konijnen.

Distributie

48 uur na toediening kunnen slechts sporen van surfactans-lipiden gevonden worden in serum en andere organen dan de longen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Een flacon van 1,5 ml bevat:

natriumchloride 13,5 mg, natriumbicarbonaat q.s. voor pH correctie, water voor injecties 1,5 ml.

Een flacon van 3 ml bevat:

natriumchloride 27 mg, natriumbicarbonaat q.s. voor pH correctie, water voor injecties 3 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Het produkt is, in ongeopende toestand, 18 maanden houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C -8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Ongeopende, ongebruikte CUROSURF-flacons die tot kamertemperatuur zijn opgewarmd, kunnen binnen 24 uur in de koelkast worden teruggeplaatst voor toekomstig gebruik.

Niet vaker dan eenmaal opwarmen tot kamertemperatuur en weer in de koelkast terugplaatsen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking


CUROSURF is beschikbaar in flacons van 1,5 ml en 3 ml.

Flacons bevatten een enkele dosis in kleurloos glas, voorzien van een plastic en aluminium dop, en een stop van chlorobutyl-rubber.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De flacon dient voor gebruik tot kamertemperatuur te worden opgewarmd en voorzichtig ondersteboven gekeerd te worden, zonder te schudden, teneinde een gelijkmatige suspensie te verkrijgen.

De suspensie dient uit de flacon te worden opgezogen met behulp van een steriele naald en spuit. Volg bij het optrekken van de suspensie nauwkeurig de volgende instructies:

- 1) Lokaliseer de inkeping (FLIP  UP) op het gekleurde plastic dopje
- 2) Licht de inkeping op en trek omhoog
- 3) Trek het plastic dopje met het aluminium gedeelte naar beneden
- 4) en 5) Verwijder de gehele ring door het omhulsel van aluminium eraf te trekken
- 6) en 7) Verwijder de het rubberen dopje om de inhoud te extraheren

Voor eenmalig gebruik. Verwijder elk ongebruikt geneesmiddel dat in de flacon is achtergebleven. Bewaar geen ongebruikt geneesmiddel voor latere toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig locale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Evert van de Beekstraat 1-120
1118 CL Schiphol

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CUROSURF 80 mg/ml, endotracheopulmonaire instillatie, suspensie is in het register
ingeschreven onder RVG 16150

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 januari 1994
Datum van laatste hernieuwing: 27 januari 2014.

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7; 7 februari 2017.