

## FICHA TECNICA

### CUROSURF®80MG/ML

Poractant alfa

Suspensión para instilación endotraqueal

#### COMPOSICIÓN

**CUROSURF®80 mg/mL**

**Cada mL contiene:**

**Principio activo:**

Poractant alfa ..... 80 mg

(Fracción fosfolípida de pulmón porcino)

**Excipientes:** Cloruro de sodio (9,0 mg); agua para inyección (hasta 1 mL).

CUROSURF 120 mg: Un vial de 1,5 ml contiene:

Principio activo: Poractant alfa (Fracción fosfolípida de pulmón porcino) 120 mg.

CUROSURF 240 mg: Un vial de 3 ml contiene:

Principio activo: Poractant alfa (Fracción fosfolípida de pulmón porcino) 240 mg.

CUROSURF es un surfactante natural obtenido de pulmón porcino, que contiene casi exclusivamente fosfolípidos, en particular fosfatidilcolina (alrededor del 70% del contenido total de fosfolípidos) y aproximadamente un 1% de proteínas hidrófobas específicas de bajo peso molecular, la SP-B y SP-C.

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento del Síndrome de distrés respiratorio (SDR) en niños recién nacidos prematuros.

Profilaxis de niños recién nacidos prematuros con riesgo de SDR.

#### POSOLÓGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

CUROSURF debe ser administrado sólo en ámbito hospitalario, por personales médicos capacitados y con experiencia en terapia intensiva de recién nacidos prematuros, teniendo a disposición instrumentos adecuados para la ventilación y monitorización de recién nacidos con SDR.

**Tratamiento:** Como dosis de carga se recomienda una administración en bolo de 100-200 mg/Kg (1,25 -2,5 ml/kg) de peso corpóreo. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a intervalos mínimos de 12 horas en los recién nacidos que sigan requiriendo ventilación asistida y oxígeno suplementario (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Una vez realizado el diagnóstico de SDR, es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible.

**Profilaxis:** Administrar 100-200 mg/Kg (1,25-2,5 ml/kg) de peso corpóreo dentro de los primeros 15 minutos de vida. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego a intervalos de 12 horas en caso de SDR que requiera ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

## **FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

CUROSURF se presenta en viales listos para el uso, que deben conservarse a temperaturas comprendidas entre +2 y +8 °C.

Antes de su utilización, el vial debe calentarse a temperatura ambiente, por ejemplo sujetándolo entre las manos durante unos minutos, e invertirse suavemente varias veces, sin agitar, hasta obtener una suspensión uniforme.

La suspensión debe extraerse del vial mediante una aguja y una jeringa estéril, siguiendo las instrucciones indicadas a continuación en el apartado “Precauciones especiales de eliminación y la manipulación “

CUROSURF puede ser administrado:

### **a. Desconectando al niño del respirador mecánico**

Desconectar al niño momentáneamente del respirador mecánico y administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea a través del tubo endotraqueal. Mantener aproximadamente durante un minuto la ventilación asistida con ambú y luego conectar de nuevo al niño al respirador mecánico en las mismas condiciones que antes de la administración. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera;

### **b. Sin desconectar al niño del respirador mecánico**

Administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea mediante el paso de un catéter dentro del tubo endotraqueal a través del puerto de succión. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera.

### **c) Intubación Surfactante Extubación (INSURE)**

Hay una tercera opción que consiste en intubar al niño con la única finalidad de administrar el surfactante. Las dosis son las mismas que se indican para las opciones a) y b). En este caso el niño se ventila manualmente y, tras haberle administrado el surfactante y haberlo extubado, es posible aplicar la ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP).

d) Administración Menos Invasiva del Surfactante mediante un catéter fino (LISA por su acrónimo en inglés Less Invasive Surfactant Administration).

Alternativamente, en niños prematuros que respiran espontáneamente Curosurf puede administrarse a través de la técnica de Administración Menos Invasiva del Surfactante (LISA) usando un catéter fino. Las dosis son las mismas que las indicadas en las modalidades de administración mencionadas en los apartados a., b. y c. Un catéter de diámetro pequeño se coloca en la tráquea de los niños en CPAP, asegurando la respiración continua espontánea, con visualización directa de las cuerdas vocales por laringoscopia. Curosurf se instila en un bolo único durante 0,5-3 minutos. Tras la instilación de Curosurf, el tubo se retira inmediatamente. El tratamiento CPAP debe mantenerse durante todo el proceso.

Independientemente del modo de administración, se recomienda el control frecuente de los gases hemáticos dado que, posteriormente a la administración, se presenta generalmente un aumento inmediato del PaO<sub>2</sub> o de la saturación de oxígeno.

De todos modos se aconseja efectuar la continua monitorización transcutánea del PO<sub>2</sub> o de la saturación de oxígeno para prevenir la hiperoxia.

Población especial

Insuficiencia renal o hepática

La seguridad y eficacia de CUROSURF en pacientes con insuficiencia renal o hepática no ha sido evaluada

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se conocen hasta la fecha contraindicaciones específicas al uso de CUROSURF.

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**

Antes de iniciarse el tratamiento, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido. También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.

En el caso de reflujo, se debe interrumpir la administración de CUROSURF, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que se elimine la obstrucción del tubo endotraqueal.

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno, debe interrumpirse la administración de CUROSURF así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO<sub>2</sub> o de la saturación de oxígeno.

La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con CUROSURF o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del ducto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de CUROSURF se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

Cuando CUROSURF se administra a través de la técnica LISA, se ha notificado un incremento en la frecuencia de bradicardia, apnea y saturación de oxígeno reducida. Estos eventos son generalmente de duración corta, sin consecuencias durante la administración y fácilmente tratables. Si estos eventos se consideraran graves, pare el tratamiento con el surfactante y trate las complicaciones.

#### Profilaxis

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a)** en casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b)** en los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;
- c)** en base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfixia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de CUROSURF iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.

No ha sido estudiada la administración de CUROSURF en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

## INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se conocen

### ADVERTENCIAS

**Fertilidad, embarazo y lactancia.-** No procede

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.-**No procede

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla según la Clasificación por Órganos y Sistemas (con la terminología MedDRA) y según los siguientes intervalos de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<b>Sepsis</b>	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Displasia broncopulmonar	Rara
	Pneumotórax	Poco frecuente
	Hemorragia pulmonar	Rara
	Hiperoxia	No conocida
	Cianosis neonatal	No conocida
Exploraciones complementarias	Apnea	No conocida
	Reducción de la saturación de oxígeno	Rara
	Electroencefalograma anormal	No conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación de intubación endotraqueal	No conocida

La apnea y la sepsis pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los recién nacidos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de CUROSURF está asociada con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial ( $PaO_2$ ). Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de  $PaO_2$ .

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en recién nacidos tratados con CUROSURF (al igual que con otros surfactantes) se ha registrado una mayor incidencia en la persistencia del ducto de Botallo abierto.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra los componentes proteicos de CUROSURF, pero sin evidencia de relevancia clínica hasta la fecha.

Los recién nacidos prematuros tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas, así como persistencia del ducto de Botallo abierto y de circulación fetal no obstante los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteriemia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden manifestarse convulsiones. Los recién nacidos prematuros comúnmente desarrollan también trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedades graves y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad y el uso de ventilación mecánica necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en los prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

#### Técnica LISA

En ensayos clínicos, algunos efectos adversos transitorios y leves, sin consecuencias durante la administración, fueron más frecuentes en los grupos con técnica LISA que en los grupos control con tratamiento estándar; en particular: desaturación de oxígeno (57,4% grupo LISA vs 26,6% grupo estándar), apnea (21,8% vs 12,8%), bradicardia (11,9% vs 2,8%), espuma por la boca (21,8% vs 2,8%), tos (7,9% vs 0,9%), asfixia (6,9% vs 1,8%) y estornudos (5% vs 0). Estas diferencias entre los dos grupos pueden ser justificadas por una frecuencia menor en el uso de sedación en los pacientes del grupo LISA vs. el tratamiento estándar. La mayoría de estos eventos fueron fácilmente manejables.

Durante un ensayo clínico comparativo espontáneo (NINSAPP) se notificaron algunos casos de enterocolitis necrotizante que requirieron cirugía (8,4% en el grupo del método LISA y 3,8% en el grupo de administración estándar-intubación/MV) y perforación intestinal focal que requirió cirugía (11,2% en el grupo LISA y 10,6% en el grupo estándar), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Estos eventos pudieron ser complicaciones de la prematuridad o consecuencia de otros tratamientos usados en estos niños prematuros.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones al titular del registro sanitario (Pharma Hosting Perú S.A.C):

correo electrónico farmacovigilancia@phpsac.pe / número de teléfono (+51) 962 723 978/ dirección: Calle Martín de Murua Nro. 150 Dpto. 307 Urb. Maranga Et. Siete - San Miguel, Lima – Perú.

### **TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS**

No se han descrito casos de sobredosis tras la administración de CUROSURF. Si esto llegara a verificarse y sólo en caso de evidentes efectos clínicos sobre la respiración, ventilación u oxigenación del recién nacido, se aconseja aspirar la mayor cantidad posible de suspensión y administrar tratamiento de soporte, con atención especial a la hidratación y al equilibrio electrolítico.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO:

Código ATC: R07AA02 - Surfactante pulmonar

El surfactante pulmonar es una mezcla de sustancias, principalmente fosfolípidos y proteínas específicas, que recubren la superficie interna de los alveolos pulmonares. Su función principal es la de disminuir la tensión superficial del pulmón. Esta acción es esencial para estabilizar los alveolos y para evitar su colapso al final de la espiración, de modo que se mantenga un intercambio de gases adecuado durante todo el ciclo ventilatorio. El déficit de surfactante, cualquiera que sea su causa, da lugar a una insuficiencia respiratoria grave, que en los niños prematuros se denomina síndrome de distrés respiratorio (SDR) o enfermedad de la membrana hialina.

El SDR es la causa principal de mortalidad y morbilidad aguda en los niños prematuros y puede originar complicaciones respiratorias y neurológicas a largo plazo. CUROSURF se desarrolló para suplir este déficit de surfactante pulmonar endógeno mediante la administración de surfactante suplementario por instilación directa en las vías aéreas inferiores. Las propiedades tensioactivas de CUROSURF favorecen su distribución uniforme en los pulmones y su difusión en las interfases aire-líquido de los alveolos. Los efectos fisiológicos y terapéuticos del medicamento se han documentado ampliamente en varios modelos animales. En fetos de conejo inmaduros obtenidos por histerectomía e inmediatamente sacrificados antes del primer acto respiratorio, la administración de CUROSURF provocó una mejoría considerable de la expansión pulmonar. En conejos recién nacidos prematuros ventilados con oxígeno al 100%, la instilación de CUROSURF mediante una cánula traqueal provoca una extraordinaria mejoría del volumen corriente y de la distensibilidad toraco-pulmonar respecto de los animales control.

También en conejos recién nacidos prematuros, el tratamiento con CUROSURF (manteniendo un volumen corriente estandarizado de unos 10 ml/kg) aumentó la distensibilidad del sistema toraco-pulmonar hasta un nivel similar al de los animales recién nacidos a término.

Estudios clínicos internacionales de vasto alcance, efectuados tanto en condiciones controladas como abiertas, han documentado los efectos terapéuticos de CUROSURF en recién nacidos con SDR o en prematuros con riesgo de SDR.

Los recién nacidos prematuros tratados con una sola dosis de CUROSURF (1,25-2,5 ml/Kg equivalentes a 100-200 mg de fosfolípidos) manifestaron un significativo aumento de oxigenación con reducción de la concentración de oxígeno inhalado ( $FiO_2$ ) y aumento de  $PaO_2$  y de las relaciones  $PaO_2/FiO_2$  y  $a/APO_2$ ; la mortalidad y la incidencia de graves complicaciones pulmonares resultaron reducidas.

La administración de una segunda o tercera dosis de 100 mg/Kg parece reducir aún más la incidencia de pneumotórax y de mortalidad.

Un ensayo clínico espontáneo (NINSAPP) ha comparado la administración de CUROSURF con la técnica LISA y con la estándar (intubación, administración y ventilación mecánica) en dos grupos de recién nacidos pretérmino con SDR y edad gestacional entre 23 y 27 semanas (grupo LISA: N.108, grupo control: N.105). La técnica LISA no fue inferior a la estándar en el objetivo primario (supervivencia sin displasia broncopulmonar a las 36 semanas gestacionales). En los objetivos secundarios LISA fue superior en incrementar la supervivencia sin complicaciones mayores y en reducir la frecuencia de otras morbilidades asociadas con la prematuridad. La necesidad de ventilación mecánica se redujo significativamente con LISA.

### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

CUROSURF permanece fundamentalmente en los pulmones tras su administración intratraqueal; la vida media de la dipalmitoilfosfatidilcolina marcada con C14 es de 67 horas en conejos recién nacidos. En el suero y en órganos distintos del pulmón, sólo pueden detectarse trazas de lípidos a las 48 horas de la administración.

### **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

Los estudios de toxicidad aguda, realizados en distintas especies animales por vía intraperitoneal e intratraqueal, no mostraron signos de toxicidad pulmonar o sistémica ni mortalidad. Los estudios de toxicidad subaguda por vía intratraqueal en ratas, perros y conejos (14 días) no mostraron efectos clínicos, variaciones de los parámetros hematológicos, ni alteraciones macroscópicas asociables al tratamiento. Asimismo, CUROSURF no mostró signos de toxicidad directa en la rata por vía intraperitoneal (4 semanas). Administrado por vía parenteral en cobayas, CUROSURF no provoca reacciones anafilácticas activas ni estimula la producción de anticuerpos detectables mediante la reacción anafiláctica cutánea pasiva. Tampoco se observó ninguna reacción anafiláctica por vía intratraqueal. Además, no existe evidencia de un efecto potencial de sensibilización dérmica (prueba de Magnusson y Kligman). CUROSURF no mostró evidencia de actividad mutagénica ni clastogénica en los ensayos realizados.

### **DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **Lista de excipientes**

**Cloruro de sodio (9,0 mg)**

**Agua para inyección (hasta 1 mL).**

#### **INCOMPATIBILIDADES**

No se conocen

#### **VIDA UTIL**

18 meses. Esta caducidad se refiere al producto íntegro, conservado correctamente.

#### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**



Conservar a temperaturas comprendidas entre +2 y +8 °C, protegido de la luz.  
No utilice los posibles restos de solución que queden en el vial tras la primera aspiración.

Los viales de CUROSURF sin usar ni abrir que hayan sido calentados a temperatura ambiente pueden volver a conservarse en la nevera dentro de las 24 horas para su uso posterior.

No pasar de temperatura ambiente a nevera más de una vez.

### **NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Vial monodosis de vidrio incoloro de volumen de 5 ml, provisto de tapón de goma de clorobutilo y cápsula de plástico y aluminio.

Un vial de 1,5 ml 80 mg/ml (120 mg/vial)

Dos viales de 1,5 ml 80 mg/ml (120 mg/vial)

Un vial de 3 ml 80 mg/ml (240 mg/vial)

### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y LA MANIPULACIÓN**

El vial debe calentarse a temperatura ambiente antes del uso e invertirse suavemente varias veces, sin agitar, hasta obtener una suspensión homogénea.

La suspensión debe extraerse del vial usando una aguja y jeringa estéril.

Para extraer la suspensión, siga cuidadosamente las instrucciones descritas a continuación:

- 1) Localice la muesca (FLIP UP) en el tapón de plástico coloreado
- 2) Levante la muesca y tire hacia arriba
- 3) Tire del tapón de plástico con la porción de aluminio hacia abajo
- 4) y 5) Saque todo el anillo arrancando el envoltorio de aluminio
- 6) y 7) Saque el tapón de goma para extraer el contenido. Exclusivamente para uso único. Deseche cualquier residuo de producto que quedara en el vial. No conserve los restos no utilizados para administraciones posteriores.

La eliminación de los restos de medicamento no utilizados y del material de descarte debe efectuarse de conformidad con las normativas locales.

**Fecha de revisión del texto de la ficha técnica:** 01/2021