

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Alveofact®, prašak i rastvarač za suspenziju za endotraheopulmonalno ukapavanje, 45 mg/mL, 1x1,2mL  
Alveofact®, prašak i rastvarač za suspenziju za endotraheopulmonalno ukapavanje, 45 mg/mL, 1x 2,4mL

INN: fosfolipidna frakcija iz pluća goveda (surfaktant)

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: fosfolipidna frakcija iz pluća goveda (surfaktant)

Bočica sa praškom (54 mg):

Jedna bočica sadrži 50,76 do 60,00 mg fosfolipidne frakcije iz pluća goveda, što odgovara 66 mikromola, odnosno 54 mg ukupnih fosfolipida u obliku liofiliziranog praška.

Bočica sa praškom (108 mg)

Jedna bočica sadrži 101,52 do 120,00 mg fosfolipidne frakcije iz pluća goveda, što odgovara 132 mikromola, odnosno 108 mg ukupnih fosfolipida u obliku liofiliziranog praška.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: natrijum

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za suspenziju za endotraheopulmonalno ukapavanje.

Izgled praška: skoro beo prašak u bezbojnoj bočici

Izgled rastvarača: bistar, bezbojan rastvor u napunjenom injekcionom špricu

Izgled rekonstituisane suspenzije: bela do slabo žućkasta suspenzija

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Profilaktična primena kod prevremeno rođene dece sa visokim rizikom pojave respiratornog distress sindroma (RDS).

#### 4.2. Doziranje i način primene

Preporučuje se primena pojedinačne doze od 1,2 mL po kg telesne mase leka Alveofact (ekvivalentno 54 mg ukupnih fosfolipida po kg telesne mase), i primena u toku prvih sat vremena od rođenja deteta.

U zavisnosti od potrebe za ventilacijom, nakon početne doze mogu se primeniti još 3 iste doze leka. Ukupna doza ne sme prekoračiti 4 doze od 1,2 mL po kg telesne mase leka Alveofact (što odgovara 216 mg ukupnih fosfolipida po kg telesne mase) u toku prvih 5 dana života.

Tretman lekom Alveofact se jedino primenjuje endotraheopulmonalnom instilacijom.

#### Kako se priprema lek Alveofact

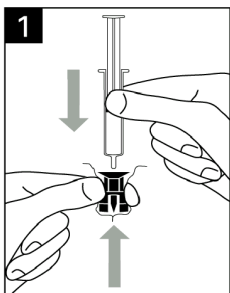
Postoje 2 mogućnosti:

1. način: sa adapterom za bočicu
2. način: sa kanilom

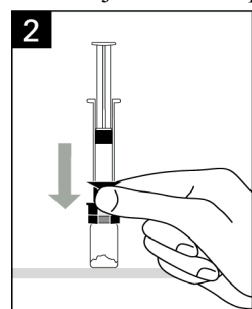
### **I način- sa adapterom za bočicu**

Opres: Špric i adapter za bočicu moraju biti povezani sa bočicom tokom celog postupka rastvaranja leka i takođe se koriste za uklanjanje rekonstituisane suspenzije.

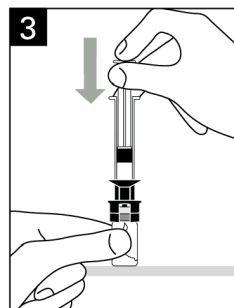
Otvoriti gornji deo pakovanja sa adapterom. Postaviti kupasti deo šprica na adapter za bočicu.



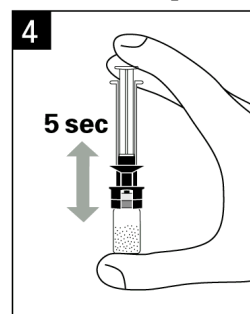
Gurnite jako vrh adaptera u gumeni zatvarač bočice sve dok se lepo ne namesti.



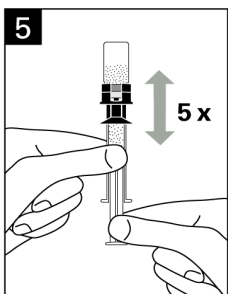
Dodajte rastvarač u bočicu sa praškom.



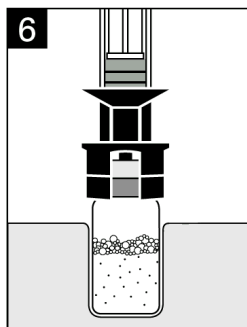
Zatim odmah promućkajte 5 sekundi.



Kad je bočica sa suspenzijom postavljena iznad šprica, povucite je u špric i onda injektirajte nazad u bočicu. Ponovite ovo 5 puta!

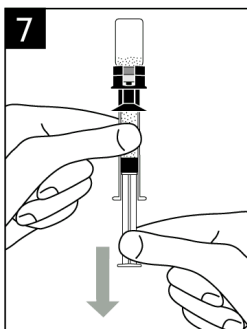


Sačekajte oko 1 minut dok se odvoje pena i suspenzija.



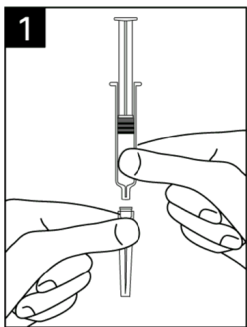
Preporuka: Koristite držač koji se nalazi u pakovanju!

Sa okrenutom suspenzijom, povučite istu u špric i uklonite špric koji je spreman za upotrebu. Preostala pena će ostati u bočici.



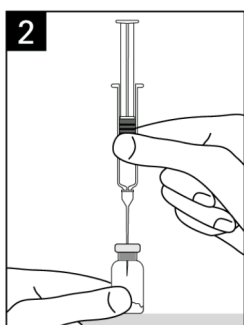
## **II način.- sa kanilom**

Oprez: Špric i adapter za bočicu moraju biti povezani sa bočicom tokom celog postupka rastvaranja leka i takođe se koriste za uklanjanje rekonstituisane suspenzije.

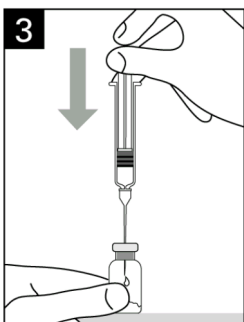


Otvoriti gornji deo pakovanja sa adapterom. Postaviti kupasti deo šprica na adapter za bočicu.

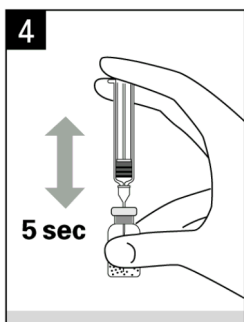
Ubaciti iglu u bočicu kroz gumeni zatvarač.



Ubrizgati rastvor u bočicu.



Odmah promućkati 5 sekundi.

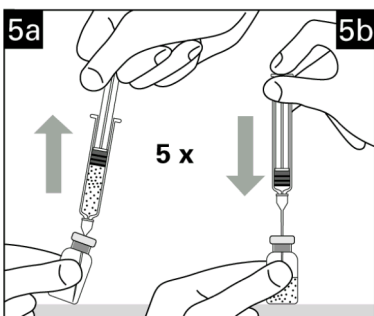


Držeći suspenziju pod uglom, povucite je u špic i onda ubrizgajte nazad u bočicu.

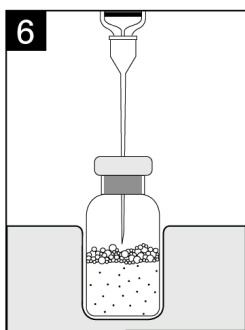
Ponovite postupak ukupno 5 puta.

Zatim ukloniti iglu iz suspenzije (ali ne i iz bočice) da bi sprečilo da se suspenzija podigne u špic.

Ponoviti postupak 5 puta.

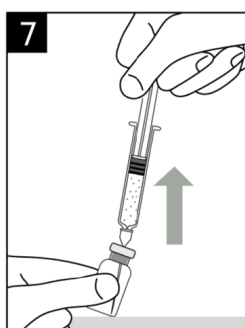


Sačekati oko 1 minut dok se pena i suspenzija ne odvoje.



Preporuka: Koristiti nosač priložen u pakovanju.

Suspenzija se može ukloniti sporim povlačenjem.



Zaostala pena će ostati u bočici.

Prva doza leka Alveofact treba da se da kao bolus u toku prvih sat vremena po rođenju. Već pripremljen kateter (umbilikalna tuba ili gastrična cev) se umeće u unapred pozicioniran trahealni tubus i otvor katetera postavljen na nivo vrha tubusa. Pomoću šprica, pojedinačna doza od 1,2 mL leka Alveofact po kg telesne mase (što odgovara 54 mg ukupnih fosfolipida po kg telesne mase) se primenjuje kao intratrahealni bolus kroz ovaj kateter.

Dodatne injekcije vazduha se koriste da bi se obezbedilo kompletno ukapavanje. Nakon uklanjanja katetera pacijent se ponovo povezuje na respirator. Da bi se osigurala podjednaka raspodela leka Alveofact, pacijent se polako okreće sa jedne strane na drugu svakih par sekundi.

#### **Posebna uputstva za upotrebu:**

- Pre primene leka Alveofact, proverite da li ste pravilno namestili kateter u traheju.
- Nivoi parcijalnog pritiska ugljen-dioksida se mogu brzo menjati u prvih sat vremena od primene leka Alveofact. Zato je bitno obezbediti, kontinuiranim merenjem nivoa parcijalnog pritiska ugljen-dioksida i kiseonika kroz kožu ili ponavljanom kapilarnom analizom gasova u krvi, da se izrazite promene u parcijalnom pritisku ugljen-dioksida spreče podešavanjem respiratornih parametara (pik za inspiratorni pritisak, respiratorna frekvenca).
- Isto tako mora se obezbediti, podešavanjem koncentracije kiseonika u inhaliranom vazduhu, da parcijalni pritisak arterijskog kiseonika ne prekorači željene granice kako bi se sprečio rizik od povrede retine kod prevremeno rođene dece.
- Kada se primenjuje visoko frekventna mehanička ventilacija (respiratorna ventilacija preko 60 minuta, vreme izdisaja manje od 0,6 sekundi) osnovno je obezbediti da period izdisaja za vreme primene leka Alveofact bude dovoljno dug.

Ako se ventilacija, za vreme primene leka Alveofact, ne podesi na ovaj način, postoji rizik sporog povećanja hiperdistenzije pluća iz „nepažljivog ili auto-PEEP“.

Ako je pasivan izdisaj nekompletan, pritisak u plućima posle izdisaja će biti viši nego što je podešeno na respiratoru. Zbog toga, zapremina gasa koja je pronađena u plućima posle normalnog izdisaja može patološki da poraste. Pik inspiratornih pritisaka koji su potrebni za ventilaciju se mora neadekvatno povećati čime se povećava rizik oštećenja pluća pritiskom.

- Sve dok se lek Alveofact u potpunosti ne raspodeli u plućima, grubo šištanje pri izdisaju se može osluškiavati iz grudnog koša prvih par minuta nakon primene. To nije indikacija za trahealnu aspiraciju, koja se inače može izvoditi u svakom momentu.

- Ako potreba za kiseonikom pored normalne ventilacije pređe nivo od 40% u intervalima 12 do 24 sata, naredna primena leka Alveofact se može davati sve do maksimalne doze od 216 mg ukupnih fosfolipida po kilogramu telesne mase. Ako je odgovor na početnu dozu neodgovarajući, preporučuje se davanje brze druge doza (30 do 60 minuta nakon inicijalne primene). U zavisnosti od početne doze ovo odgovara 1,2 mL ili 2,4 mL leka Alveofact. (54 mg ili 108 mg ukupnih fosfolipida po kg telesne mase).

- Zahteva se temeljna trahealna aspiracija pre svake primene leka da bi se sprečilo smanjenje proliferacije i penušanje leka Alveofact, uzrokovano mukozom.

- Ako se oksigenacija akutno pogorša (porast parcijalnog pritiska ugljen-dioksida i pad parcijalnog pritiska kiseonika) preporučuje se da se proveri da li je tuba za ventilaciju pravilno postavljena i prohodna.

- Prevelika kiselost krvi, uzrokovana poremećenim metabolizmom ili razmenom gasova, treba da se koriguje pre primene leka Alveofact, pošto pretklinički nalazi pokazuju da se time efikasnost leka može smanjiti. Kada se upotrebljava cev sa dvostrukim lumenom ili „side port konektor“ za primenu leka Alveofact bez prekidanja ventilacije, respiratorni parametri se moraju prilagoditi sa posebnom pažnjom.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Do sada nije poznata ni jedna kontraindikacija vezana za aktivnu supstancu.

Oprez:

Koristi i rizici terapije lekom Alveofact za kongenitalne infekcije kod preveremeno rođenih beba još uvek nisu jasno objašnjeni. Akutni efekat može biti smanjen ako se sumnja na konatalnu pneumoniju. Funkcija pluća može biti oštećena u slučaju istovremene hipoplazije pluća (produžena oligohidramnija zbog pucanja membrane ili oštećenje funkcije bubrega).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pretkliničke studije pokazuju da granulociti odbranbene ćelije organizma (makrofage, leukociti), fagocituju emulzije lipida. Ovaj proces se može narušiti pri primeni leka Alveofact, kada postoji pneumonija i/ili sepsa. Lek Alveofact se može priminiti samo ukoliko je dostupna olakšana ventilacija i praćenje preveremeno rođenih beba sa respiratornim distress sindromom. Postoje pojedinačni slučajevi opstrukcije traheje viskoznom materijalom. Poreklo i sastav materijala nije poznat. Iako nije dokazana odgovarajuća uzročna veza između leka Alveofact i ovakvih po život opasnih stanja, važno je da se prate data uputstva za upotrebu i čuvanje (videti odeljak 4.2. i 6.4.). Ako se sumnja na opstrukciju traheje, savetuje se da se aspirira odnosno da se zameni cev za ventilaciju.

Lek Alveofact sadrži 0,078 mmol ili 0,156 mmol (1,8 mg ili 3,6 mg) natrijuma, odnosno manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po špricu sa rastvaračem (pojedinačna doza).

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Do sada nisu poznate interakcije sa aktivnom supstancom.

Nisu primećeni negativni uticaji terapije lekom Alveofact koja se daje za profilaksu prenatalnog respiratornog distress sindroma, kada se majci primenjuje infuzija ambroksol koncentrat za infuziju ili glukokortikoida.

#### **4.6. Plodnost trudnoća i dojenje**

Nije primenljivo.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nije primenljivo.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Za procenu neželjenih dejstava upotrebljavaju se sledeće učestalosti:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

Veoma retko ( $< 1/10000$  ili nije poznata)

Nije poznato (učestalost se ne može procenjeniti iz dostupnih podataka)

(pogledati takođe i odeljke 4.2, 4.4 i 4.9)

Do sada nisu poznata neželjena dejstva na aktivnu supstancu.

Zbog količine tečnosti, može doći do kratkotrajne trahealne ili bronhijalne opstrukcije posle primene leka Alveofact, što se može otkloniti povećanjem inspiratornog pritiska u toku 30 do 60 sekundi.

Oprez:

Postoje pojedinačni slučajevi opstrukcije traheje viskoznom materijalom. Nije dokazano da to izaziva lek Alveofact.

Opisane su i cerebralna i pulmonalna krvarenja. Njihova frekvencija odgovara podacima u literaturi za ovu grupu pacijenata.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

Fax: +381(0)113951131

Website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Nije uobičajeno da su prevremeno rođene bebe već osetljive na protein iz pluća goveda, ali takvo stanje može dovesti do anafilaktičke reakcije koja zahteva hitne mere pomoći.

Nisu zabeleženi slučajevi predoziranja. U neuobičajenim slučajevima nepažljivog predoziranja, preporučuje se aspiracija primenjene količine tečnosti koliko je god moguće, ukoliko ako postoji kliničko pogoršanje. Kada postoji potreba treba primeniti simptomatsku terapiju.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Plućni surfaktanti (prirodni fosfolipidni surfaktant)

**ATC šifra:** R07AA02

Lek Alveofact pokazuje dozno zavisno poboljšanje funkcije pluća i razmene gasova kod nezrelih fetusa kunića i ovaca.

Endotrahealna primena leka Alveofact kod životinja sa zrelim plućima dovodi do reverzibilnog poremećaja plućne funkcije, koja će se vratiti u normalu u toku nedelju dana.

Povoljan efekat na funkciju pluća i izmenu gasova se može očekivati zbog otvaranja i stabilizacije alveola kod prevremeno rođenih beba sa respiratornim poremećajima.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Nakon endotraheopulmonalnog ukapavanja leka Alveofact, koji je obeležen radioaktivnim markerom (14-C lecitin) i distribucije preko površine alveola, najveća radioaktivnost je pronađena u krvi (2,5-5% od ukupne doze) posle 7 do 24 sata kod odraslih zečeva.

Kod odraslih pacova kao i kod zečeva radioaktivnost može biti dokazana u celom telu sa nagomilavanjem u jetri, bubrezima i adrenalnim žlezdama. Izračunato je da je poluvreme leka Alveofact u krvi 70 sati. Najveća vrednost radioaktivnosti se može detektovati 7 sati nakon primene u plućima (pacovi), ali se tragovi mogu naći i u jetri, bubrezima i adrenalnim žlezdama. Radiaktivnost takođe može biti nađena u jetri nakon 7 dana. Poluvreme fosfolipidnog glicerola može biti procenjeno na  $43 \pm 11$  sati kod prevremeno rođenih beba kojima je primenjen lek Alveofact.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Kod odraslih životinja, ponovljena primena leka Alveofact dovodi do uvećanja i proširenja alveolarnih makrofaga koje su donekle akumulirane fokalno. Tako se formiraju okrugle atelektaze. Ove promene se ne povlače u potpunosti za 14 dana.

Potencijalni rizik od razvoja okruglih atelektaza zavisi od ukupnog opterećenja pluća lipidima. U pogledu terapijske koristi, procenjeno je da je klinički preporučena ukupna doza  $4 \times 54$  mg ukupnih fosfolipida po kg telesne mase u toku prvih nekoliko dana života.

Specifična antitela na lek Alveofact su otkrivena kod 12 od 641 lečenih pacijenta (2%) u toku 4 nedelje nakon primene leka. Kod 4 od ovih pacijenta detekcija antitela je bila pozitivna i pre primene leka Alveofact. Pacijenti kod kojih su otkrivena antitela su imali prosečnu težinu na rođenju koja je bila nešto viša nego kod ostatka populacije koja je ispitivana.

Klinička značajnost ovih podataka još uvek nije jasna.

Izvedeni su osetljivi pretklinički testovi koji pokazuju da Alveofact može da izazove razvoj specifičnih antitela. Kako bilo, antigeni potencijal prilikom endotraheopulmonalne primene je nizak.

Antitela koja su ranije postojala se ne mogu detektovati u serumu kod odraslih. Najbitnije je da se izbegnu ekstremne doze, sem ako dokaže odsustvo humoralnog ili lokalnog imunog odgovora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

1 špric sa 1,2 mL ili 2,4 mL rastvarača sadrži:

natrijum-hlorid;

natrijum-hidrogenkarbonat;

voda za injekciju.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije poznata

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisane supsenzije je potvrđena za period 6 sati na temperaturi do 25°C ili 24 sata na temperaturi 2-8°C (u frižideru). U ovom slučaju, bočica i špric se moraju blago promućkati pre upotrebe.

S mikrobiološke tačke gledišta rekonstituisanu supsenziju treba odmah primeniti nakon primene za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi 2-8°C, osim ako se rekonstitucija ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.



#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Uslovi čuvanja neotvorenog leka: čuvati prašak i rastvarač na temperaturi do 30°C.  
Ne zamrzavati prašak, rastvarač i rekonstituisanu supenziju.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije, videti odeljak 6.3

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Prašak je upakovan u staklene bočice (staklo tip I) sa čepom od butil gume i aluminijumskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim poklopcem.

Rastvarč je pakovan u napunjen injekcioni špric (staklo tip I), zatvoren klipom šprica od hlorbutil gume, vrh šprica zatvoren poliiizoprenskim zatvračem.

Sadržaj pakovanja (Alveofact 1x1,2mL):

- 1 bočica sa praškom 54 mg
- 1 napunjen injekcioni špric sa 1,2 mL rastvarača
- 1 igla
- 1 bočica sa adapterom

Sadržaj pakovanja (Alveofact 1x2,4mL):

- 1 bočica sa praškom 108 mg
- 1 napunjen injekcioni špric sa 2,4 mL rastvarača
- 1 igla
- 1 bočica sa adapterom

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSLAC DOZVOLE**

Nosilac dozvole: FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd

Proizvođač: LYOMARK PHARMA GMBH, Kelttenring 17, Oberhaching, Nemačka

### **8. BROJEVI DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Alveofact, 1x1,2 mL:* 515-01- 03093-18-001

*Alveofact, 1x2,4 mL:* 515-01-03095-18-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

*Alveofact, 1x1,2 mL:* 13.02.2014

*Alveofact, 1x2,4 mL:* 13.02.2014

Datum poslednje obnove dozvole:

*Alveofact, 1x1,2 mL:*29.05.2019.

*Alveofact, 1x2,4 mL:*29.05.2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2019.