

Alveofact 45 mg/ml
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension
Fachinformation

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alveofact 45 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Phospholipidfraktion aus Rinderlunge (Surfactant).

1 Durchstechflasche mit 54 mg enthält 50,76 - 60,00 mg einer Phospholipidfraktion aus Rinderlunge (Trockenmasse), entsprechend einem Gehalt von 66 µmol bzw. 54 mg Gesamtpospholipiden als gefriergetrocknetes Pulver.

1 Durchstechflasche mit 108 mg enthält 101,52 - 120,00 mg einer Phospholipidfraktion aus Rinderlunge (Trockenmasse), entsprechend einem Gehalt von 132 µmol bzw. 108 mg Gesamtpospholipiden als gefriergetrocknetes Pulver.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension

Weißliches Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel (pH 7,3 - 8,3).
Der pH-Wert der rekonstituierten Suspension beträgt 6,0 - 7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alveofact wird bei Frühgeborenen angewendet:

- Zur Prophylaxe bei hohem Risiko für die Entwicklung eines Atemnotsyndroms (Respiratory Distress Syndrome, RDS).
- Zur frühen Behandlung oder Interventionsbehandlung bei klinischen und/oder radiologischen Zeichen des RDS.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Empfohlen wird eine Initialdosis von 2,4 ml Alveofact pro kg Körpergewicht (KG), entsprechend 108 mg Gesamtpospholipide/kg KG.

Zur Prophylaxe eines Atemnotsyndroms sollte die Anwendung innerhalb der ersten Stunde nach der Geburt erfolgen.

Zur Therapie eines Atemnotsyndroms sollte die Anwendung so bald wie möglich nach der Diagnose RDS erfolgen.

Überschreitet der Sauerstoffbedarf bei Normoventilation einen Wert von 40 %, können im Abstand von 12 bis 24 Stunden Folgeanwendungen von Alveofact durchgeführt werden. Bei ungenügendem

Alveofact 45 mg/ml

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension

Fachinformation

Ansprechen auf die Erstanwendung wird eine rasche Zweitanwendung (30 bis 60 Minuten nach Erstanwendung) empfohlen.

Abhängig vom Beatmungsbedarf können eine Folgeanwendung mit 108 mg/kg KG oder zwei Folgeanwendungen mit 54 mg/kg KG erfolgen.

Die Gesamtdosis sollte 216 mg Gesamtpospholipide/kg KG während der ersten 5 Lebenstage nicht überschreiten.

Art der Anwendung

Zur endotracheopulmonalen Anwendung.

Alveofact wird mit einer Injektionsspritze als Bolus über einen Katheter endotracheal verabreicht.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Anleitung zur Rekonstitution des Arzneimittels und Vorsichtsmaßnahmen, siehe Abschnitt 6.6.

Ein entsprechend vorbereiteter Katheter (z. B. ein Umbilikkatheter oder eine Magensonde) wird durch den liegenden Trachealtubus eingeführt und die Öffnung des Katheters auf Höhe der Tubusspitze platziert. Mit einer Injektionsspritze wird die Einzeldosis als Bolus über diesen Katheter endotracheal verabreicht. Die Vollständigkeit der Instillation wird durch Nachspritzen von Luft unterstützt. Nach Entfernen des Katheters wird der Patient wieder an das Beatmungssystem angeschlossen.

Um die gleichmäßige Ausbreitung von Alveofact zu fördern, ist es möglich, den Patienten nacheinander für jeweils wenige Sekunden sanft in die linke und rechte Seitenlage zu drehen.

Besondere Hinweise für die Anwendung

- Vor jeder Anwendung ist ein gründliches tracheales Absaugen nötig, um schleimbedingte Ausbreitungsstörungen und Schaumbildung von Alveofact zu verhindern.
- Vor der Anwendung von Alveofact ist die korrekte Position des Applikationskatheters im Trachealtubus zu überprüfen.
- Bis zur völligen Verteilung von Alveofact in der Lunge sind in den ersten Minuten nach Applikation inspiratorisch grobblasige Rasselgeräusche über dem Thorax auskultierbar. Diese sind keine Indikation zum trachealen Absaugen, welches ansonsten jederzeit erfolgen darf.
- Innerhalb der ersten Stunden nach Applikation von Alveofact können sich die pCO₂-Werte rasch ändern. Es ist daher bevorzugt durch kontinuierliche transkutane pCO₂- und pO₂-Messung oder durch wiederholte Kapillarblutgasanalyse darauf zu achten, dass ausgeprägte Veränderungen des CO₂-Partialdruckes durch die Anpassung der Beatmungsparameter (inspiratorischer Spitzendruck, Beatmungsfrequenz) vermieden werden.
- Ebenso ist darauf zu achten, dass durch Anpassung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration der arterielle pO₂ die angestrebten Grenzwerte nicht übersteigt, um das Risiko für die Entstehung einer Frühgeborenen-Retinopathie nicht zu erhöhen.
- Bei maschineller Beatmung mit höheren Frequenzen (Beatmungsfrequenz höher als 60 pro Minute, Expirationszeit kürzer als 0,6 Sekunden) muss unbedingt sichergestellt werden, dass die Expirationsdauer nach der Alveofact-Applikation ausreichend lang ist. Falls die Beatmung nach der Behandlung mit Alveofact nicht in diesem Sinne adaptiert wird, droht durch einen "inadvertant oder auto-PEEP" eine langsam zunehmende Überblähung der Lunge:
Bei unvollständiger passiver Expiration bleibt der intrapulmonale end-expiratorische Druck höher, als es der Einstellung am Respirator entspricht. Dadurch kann sich eine pathologisch hohe funktionelle Residualkapazität ausbilden. Die zur Ventilation nötigen inspiratorischen Spitzendrucke müssen dann inadäquat erhöht werden, wodurch das Risiko einer barotraumatischen Schädigung der Lunge zunimmt.

Alveofact 45 mg/ml

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension

Fachinformation

- Bei akuter Verschlechterung der Oxygenierung (Anstieg des pCO₂ und Abfall des pO₂) wird empfohlen, die korrekte Lage und Durchgängigkeit des Beatmungstubus zu überprüfen.
- Bei Verwendung eines Doppellumentubus oder eines sogenannten "side port connectors" zur Anwendung von Alveofact ohne Unterbrechung der Beatmung, müssen die Beatmungsparameter besonders sorgfältig angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bisher sind keine substanzspezifischen Gegenanzeigen bekannt.

Hinweis:

Nutzen und Risiko der Alveofact-Behandlung bei angeborenen Infektionen Frühgeborener sind derzeit noch nicht ausreichend geklärt. Bei konnataler Pneumonie kann Wirksamkeit von Surfactant vermindert sein. Bei gleichzeitiger Lungenhypoplasie (länger bestehende Oligohydramnie durch Blasensprung oder angeborene Nierenfunktionsstörung) ist auch eine Verschlechterung der Lungenfunktion möglich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alveofact darf nur angewendet werden, wenn adäquate Einrichtungen zur Beatmung und Überwachung von Frühgeborenen mit RDS zur Verfügung stehen.

Vor der Anwendung von Alveofact sollte eine metabolische oder respiratorische Azidose korrigiert werden, da nach vorklinischen Befunden die Wirksamkeit des Präparates dadurch beeinträchtigt wird.

Vorklinische Studien zeigen, dass Zellen der granulozytären Abwehr (Makrophagen, Leukozyten) Fettemulsionen phagozytieren. Eine Beeinträchtigung dieses Systems durch Alveofact bei Pneumonien und/oder Sepsis ist möglich.

In Einzelfällen ist eine Verlegung des Trachealtubus durch visköses Material beschrieben worden. Die Herkunft und Zusammensetzung dieses Materials ist nicht bekannt. Obwohl kein sicherer Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Alveofact und diesem lebensbedrohlichen Ereignis belegt ist, ist es wichtig, die angegebenen Anwendungs- und Aufbewahrungshinweise zu beachten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.4). Bei Verdacht auf Verlegung des Beatmungstubus wird empfohlen, den Beatmungstubus abzusaugen bzw. ihn zu wechseln.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Alveofact enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Lösungsmittelfertigspritze (Einzeldosis), d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher sind keine substanzspezifischen Wechselwirkungen bekannt.

Negative Auswirkungen einer Behandlung mit Alveofact nach erfolgter **pränataler** Atemnotsyndrom-Prophylaxe durch Verabreichung von Ambroxol Infusionslösungskonzentrat oder Glucocorticoiden an die Mutter sind nicht beobachtet worden.

Alveofact 45 mg/ml

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension

Fachinformation

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bisher sind keine substanzspezifischen Nebenwirkungen bekannt.

Unmittelbar nach der Anwendung von Alveofact kann es durch die Flüssigkeitsmenge zu einer kurzfristigen trachealen bzw. bronchialen Obstruktion kommen, die durch eine Erhöhung des Inspirationsdruckes für 30 bis 60 Sekunden behoben werden kann.

Hinweis:

In Einzelfällen ist eine Verlegung des Trachealtubus durch visköses Material beschrieben worden. Ein Kausalzusammenhang mit der Anwendung von Alveofact ist nicht belegt.

Hirn- und Lungenblutungen sind beschrieben worden. Ihre Häufigkeit entspricht annähernd den Angaben in der Literatur für diese Patientengruppe.

Eine bestehende Sensibilisierung (Überempfindlichkeit) gegen Protein aus Rinderlungen ist bei Frühgeborenen unwahrscheinlich, könnte jedoch prinzipiell zu anaphylaktoiden Reaktionen führen, die die übliche Notfalltherapie erfordern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>

bzw.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5, AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen sind bisher nicht bekannt geworden. Im unwahrscheinlichen Fall einer versehentlichen Überdosierung wird bei klinischer Verschlechterung empfohlen, die applizierte Flüssigkeitsmenge möglichst vollständig abzusaugen. Gegebenenfalls sollte eine symptomatische Therapie durchgeführt werden.

Alveofact 45 mg/ml

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension

Fachinformation

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Phospholipide aus Rinderlunge, ATC-Code: R07AA05

Alveofact verbessert dosisabhängig die Lungenmechanik und den Gasaustausch bei unreifen Kaninchen- und Lammfeten.

Bei lungenreifen Tieren verursacht die endotracheale Instillation von Alveofact eine reversible Einschränkung der Atemfunktion, die sich innerhalb eines Zeitraumes von einer Woche normalisiert. Bei unreifen Frühgeborenen mit Atemstörungen ist durch die Eröffnung und Stabilisierung der Alveolen ein günstiger Effekt auf die Lungencompliance und den Gasaustausch zu erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach endotrachealer Instillation von radioaktiv markiertem Alveofact (^{14}C -Lecithin) und Verteilung über die Oberfläche der Alveolen fanden sich bei erwachsenen Kaninchen Maximalwerte von Radioaktivität im Blut (2,5 - 5 % der Gesamtdosis) nach 7 - 24 h.

Sowohl bei erwachsenen Ratten als auch bei Kaninchen war Radioaktivität über den ganzen Körper nachweisbar mit Akkumulationen in Leber, Nieren und Nebennieren. Die Halbwertszeit im Blut wurde zu 70 h kalkuliert. Der größte Teil der Radioaktivität war 7 h nach Anwendung in der Lunge (Ratte) nachweisbar und war auch noch nach 7 Tagen dort zu finden, aber auch in Spuren in Leber, Nieren und Nebennieren.

Bei mit Alveofact behandelten Frühgeborenen ließ sich die Halbwertszeit von Phosphatidylglycerol mit 43 +/- 11 h abschätzen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wiederholte endotracheale Instillation von Alveofact führt bei lungenreifen Tieren zu einer Vermehrung und Vergrößerung von Alveolarmakrophagen, die teilweise fokal akkumuliert werden. Dadurch kommt es zur Ausbildung von umschriebenen atelektatischen Bezirken. Innerhalb von 14 Tagen ist noch keine vollständige Reversibilität dieser Befunde erreicht.

Das potenzielle Risiko der Ausbildung von atelektatischen Lungenbezirken hängt von der Gesamtlipidbelastung der Lunge ab. In Anbetracht des therapeutischen Nutzens ist die klinisch empfohlene Gesamtdosis von 4 x 54 mg Gesamtphospholipide pro kg Körpergewicht innerhalb der ersten 5 Lebenstage vertretbar.

Bei 12 von 641 untersuchten Patienten (2 %) wurden 4 Wochen nach Anwendung spezifische Antikörper gegen Alveofact nachgewiesen. Bei 4 dieser Patienten war jedoch der Antikörpernachweis schon vor Anwendung von Alveofact positiv. Die Patienten mit Antikörpernachweis hatten im Mittel ein etwas höheres Geburtsgewicht als das untersuchte Gesamtkollektiv. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist derzeit nicht bekannt.

In einer empfindlichen vorklinischen Versuchsanordnung wurde gezeigt, dass durch Alveofact die Bildung von spezifischen Antikörpern induziert werden kann. Das antigene Potenzial bei endotracheopulmonaler Anwendung ist allerdings gering.

Präexistierende Antikörper konnten in den Seren von erwachsenen gesunden Probanden nicht nachgewiesen werden.

Alveofact 45 mg/ml

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension

Fachinformation

Ein Boosterschema muss auf jeden Fall vermieden werden, es sei denn, dass der Nachweis des Ausbleibens einer humoralen oder lokalen Immunantwort geführt werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lösungsmittelfertigspritze

Natriumchlorid

Natriumhydrogencarbonat

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Lagerungsbedingungen für das rekonstituierte Arzneimittel

Die gebrauchsfertig zubereitete Suspension kann bis zu 6 Stunden bei Temperaturen bis 25 °C bzw. 24 Stunden bei 2 - 8 °C (im Kühlschrank) aufbewahrt werden. In diesem Falle muss die Durchstechflasche bzw. die Fertigspritze vor der Anwendung einmal leicht umgeschwenkt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Pulver und das Lösungsmittel nicht über 30 °C lagern.

Das Pulver, das Lösungsmittel sowie die gebrauchsfertige Suspension nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche aus Weißglas Typ I, mit grauem Gummistopfen und Aluminiummanschette mit violetter (54 mg) bzw. blauem (108 mg) Abrisseinsatz. Lösungsmittel in einer Fertigspritze aus Weißglas und Kolbenstopper aus Gummi mit 1,2 ml bzw. 2,4 ml. Die Packung beinhaltet auch eine Kanüle und einen Vial-Adapter.

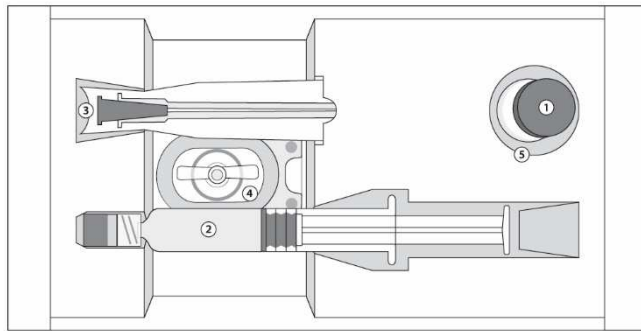
Alveofact ist erhältlich in Packungen mit:

- 1 Durchstechflasche mit 54 mg bzw. 108 mg Pulver, 1 Fertigspritze mit 1,2 ml bzw. 2,4 ml Lösungsmittel, 1 Kanüle, 1 Vial-Adapter
- 2 Durchstechflaschen mit je 54 mg bzw. 108 mg Pulver, 2 Fertigspritzen mit je 1,2 ml bzw. 2,4 ml Lösungsmittel, 2 Kanülen, 2 Vial-Adaptern
- 4 Durchstechflaschen mit 54 mg bzw. 108 mg Pulver, 4 Fertigspritzen mit je 1,2 ml bzw. 2,4 ml Lösungsmittel, 4 Kanülen, 4 Vial-Adaptern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Alveofact Blisterverpackung

Alveofact 45 mg/ml
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension
Fachinformation



- (1) Durchstechflasche mit Pulver
- (2) Fertigspritze mit Lösungsmittel
- (3) Kanüle (steril verpackt)
- (4) Vial-Adapter (steril verpackt)
- (5) Standhilfe für Vial

Der beigegefügte Vial-Adapter ist ein Medizinprodukt und trägt die Kennzeichnung CE 0344.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisung zur Rekonstitution des Pulvers

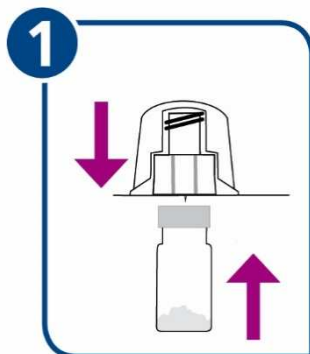
Es stehen zwei Möglichkeiten zur Auswahl:

Möglichkeit 1 – mit Vial-Adapter

Möglichkeit 2 – mit Kanüle

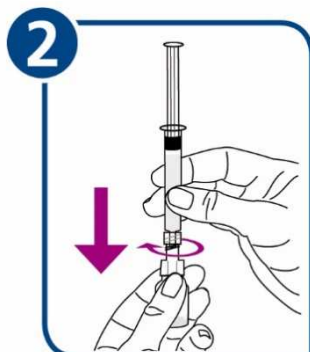
Möglichkeit 1 – mit Vial-Adapter

Anmerkung: Spritze und Vial-Adapter bleiben während der gesamten Rekonstitutionsprozedur mit der Durchstechflasche verbunden und werden auch zur Entnahme der fertigen Suspension verwendet.



Folie der Verpackung des Vial-Adapters abziehen.

Kappe des Vials entfernen und den Adapter auf das Vial drücken, bis der Vial-Adapter hörbar einrastet.

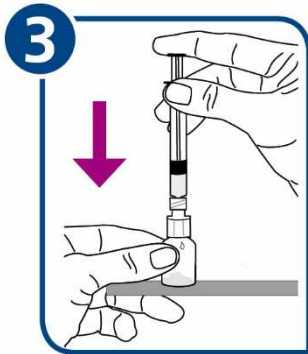


Vial mit Adapter aus der Plastikummhüllung entfernen.

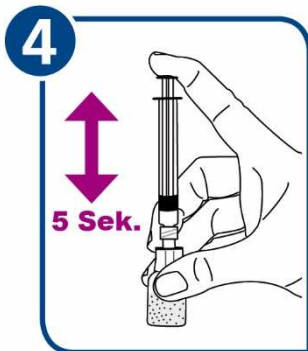
Kunststoffkappe von der Spritze abdrehen.

Anschließend den Luer-Lock-Adapter der Spritze auf den Vial-Adapter aufsetzen und mit einer Drehbewegung fixieren.

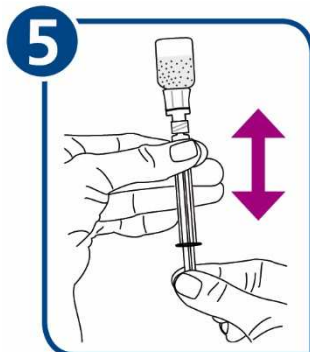
Alveofact 45 mg/ml
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension
Fachinformation



Lösungsmittel dem Vial hinzufügen.

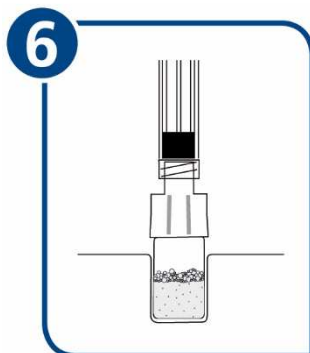


Im Anschluss **5 Sekunden schwenken und leicht schütteln.**



Die Suspension über Kopf in die Spritze aufziehen und wieder in das Vial zurückspritzen.

Diesen Vorgang solange wiederholen, bis eine homogene Suspension entstanden ist!



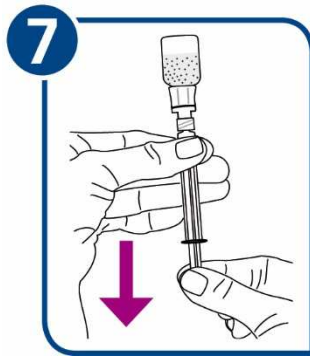
Warten, bis eine Trennung von Schaum und Suspension erfolgt ist (ca. 1 Minute).

Empfehlung hierzu:
Standhilfe in der Packung nutzen.

Alveofact 45 mg/ml

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension

Fachinformation

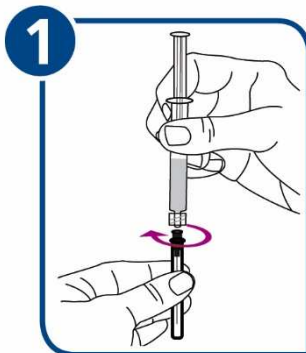


Suspension über Kopf in die Spritze aufziehen und Spritze zur Applikation entnehmen.

Eine Restmenge an Schaum darf im Vial zurückbleiben.

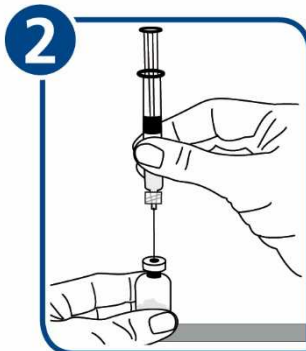
Möglichkeit 2 – mit Kanüle

Anmerkung: Die Spritze mit Kanüle verbleibt während der gesamten Rekonstitutionsprozedur in der Durchstechflasche und wird auch zur Entnahme der fertigen Suspension verwendet.

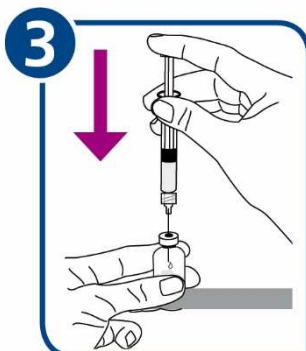


Packung der Kanüle oben öffnen.
Kunststoffkappe von der Spritze abdrehen

Anschließend den Luer-Lock-Adapter der Spritze auf die Kanüle aufsetzen und mit einer Drehbewegung fixieren.



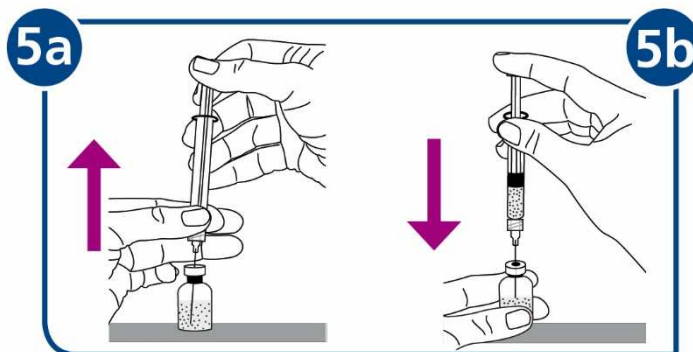
Kappe des Vials entfernen und die Kanüle durch den Gummistopfen in das Vial stechen.



Lösungsmittel dem Vial hinzufügen.



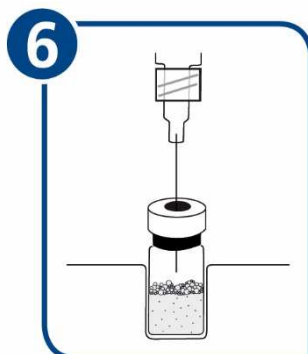
Im Anschluss **5 Sekunden schwenken und leicht schütteln.**



Die Suspension wird in schräger Position in die Spritze aufgezogen und wieder in das Vial zurückgespritzt.

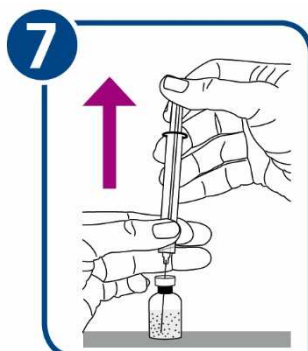
Diesen Vorgang solange wiederholen, bis eine homogene Suspension entstanden ist.

Danach Kanüle aus der Suspension (jedoch nicht aus dem Vial) zurückziehen, um ein Aufsteigen der Suspension in die Spritze zu vermeiden.



Warten, bis eine Trennung von Schaum und Suspension erfolgt ist (ca. 1 Minute).

Empfehlung hierzu:
Standhilfe in der Packung nutzen.



Suspension durch langsames Aufziehen entnehmen.
Eine Restmenge an Schaum darf im Vial zurückbleiben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alveofact 45 mg/ml
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension
Fachinformation

Lyomark Pharma GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Tel.: +49 89 45080878-0
Fax: +49 89 45080878-50
E-Mail: info@lyomark.com

Vertrieb in Deutschland:

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 06252 95-7000
Fax: 06252 95-8844
E-Mail: kontakt@infectopharm.com
Internet: www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

DE: 19273.00.00
AT: 2-00394

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

DE:
Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Dezember 1989
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. April 2010

AT:
Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

04.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig