

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INFASURF® 35 mg/mL intratrakeal süspansiyon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Buzağı akciğeri surfaktan ekstresi (CLSE) 35 mg/mL

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür % 0,9

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Endotrakeopulmoner uygulama için 6 mL içeren tek dozluk şişelerde kırık beyaz renkte steril süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

INFASURF®, aşağıdaki durumlar için endikedir:

- **Gestasyonel yaşı <29 hafta olan ve RDS riski taşıyan prematüre bebeklerde,** solunum yetmezliği sendromu (RDS) riskini azaltmak için.
- **Solunum yetmezliği tanısı almış ve 72 saatten küçük prematüre bebeklerde,** endotrakeal entübasyon gerektiren RDS'nin tedavisi için kurtarıcı tedavi olarak.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

INFASURF® için önerilen doz vücut ağırlığı kg başına 3 mL'dir ve endotrakeal tüp aracılığıyla intratrakeal olarak uygulanır. INFASURF®, her 12 saatte bir ve toplamda üç doza kadar uygulanabilir.

Prematüre yeni doğmuş bebeklerin (<29 gebelik haftası) RDS (solunum yetmezliği sendromu) riskini azaltmak amacıyla, INFASURF® doğumdan sonraki 30 dakika içinde uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

INFASURF® sadece yeni doğmuş bebeklerin akut bakımında, entübasyon gerektiren solunum yetmezliği konusunda ihtisas yapmış klinisyenlerin kontrolü altında verilmelidir.

Infasurf sadece endotrakeal tüp içerisinden trakeaya uygulanır.

Tek kullanımlık ampul doz 20 gauge veya daha geniş iğne ile şırıngaya çekilmeli, aşırı köpüklenme engellenmelidir. INFASURF® endotrakeal tüp veya endotrakeal tüp içerisinden

geçirilen ve merkezinden uzak, bitime pozisyonlanmış veya endotrakeal tüpün üzerinde bulunan side-port adaptörün içerisinden geçirilen katater geçiş ile uygulanmalıdır.

INFASURF® , hazırlanan şırınga kullanılarak endotrakeal tüp aracılığıyla intratrakeal olarak aşağıdaki iki yöntemden biri ile uygulanmalıdır:

- Side-port adaptörü ile endotrakeal tüpe her biri 1.5 mL/kg olan iki eşit doz şeklinde INFASURF® uygulanır. Her bir doz uygulandıktan sonra, yenidoğan sağ veya sol yana yatırılmalı ve her bir doz için 20-30 nefes boyunca ventilasyon devam ettirilmelidir; küçük hava patlamaları yalnızca inspirasyon siklusları sırasında yapılmalıdır. Her doz arasından solunum durumu değerlendirilip, yenidoğan diğer yana yatırılmalıdır.
- 5-French beslenme kateteri ile endotrakeal tüpe her biri 0.75 mL/kg olan dört eşit doz şeklinde INFASURF® uygulanır. Her dozdan sonra, INFASURF®'ün eşit dağılımını sağlamak için yenidoğan dört farklı pozisyonda (yani, prone, supin, sağ ve sol lateral) pozisyonlandırılmalıdır. Her dozdan sonra kateter çıkarılmalı ve 0.5-2 dakika boyunca mekanik ventilasyon devam ettirilmelidir.

INFASURF® uygulandıktan sonra, yenidoğanın oksijenasyon ve ventilasyon durumu sıklıkla izlenmelidir.

INFASURF® uygulaması reflü, siyanoz, brakardi veya hava yolunun tıkanması durumunda kesilmelidir.

INFASURF® depolanması sırasında dibe çöken bir süspansiyondur. Tekrar dağılımı için hafifçe dairesel olarak çevirmek veya şişenin nazikçe sallanması sıklıkla gerekli olmaktadır. ÇALKALAMAYINIZ. Süspansiyon içerisindeki görülebilen tanecikler ve yüzeyde köpüklenme INFASURF® için normaldir. INFASURF® buzdolabında saklanır (2°- 8°C). FLAKON DİK OLARAK MUHAFAZA EDİLMELİDİR. INFASURF® buzdolabından çıkarıldıktan sonra tarih ve saat kutunun üzerine kaydedilmelidir. Uygulamadan önce INFASURF®'ün oda ısısına getirilmesi gerekli değildir.

Oda ısısında ısınmış, açılmamış, kullanılmamış şişeler 24 saat içerisinde buzdolabına geri konulabilir ve ileride kullanılabilir. **INFASURF® 24 saatten fazla buzdolabı dışında saklanmamalıdır. INFASURF® bir kereden fazla buzdolabına geri konulmamalıdır.** İlacın oda sıcaklığında ısıtılıp yeniden buzdolabına konma işlemi bir defayı aşmamalıdır. Bir defalık kullanıma mahsus INFASURF® flakonlarının her biri yalnızca bir defa kullanılmalıdır. İçinde ilaç kalmış olan flakonlar atılmalıdır.

INFASURF® YENİDEN HAZIRLANMAYI GEREKTİRMEZ. SULANDIRMAYINIZ VEYA ULTRASONİK BANYODA TUTMAYINIZ.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

INFASURF®'un güvenliği ve etkinliği, gestasyonel yaşı < 29 hafta olan ve RDS riski taşıyan prematüre yenidoğanlarda RDS riskini azaltmak ve endotrakeal entübasyon gerektiren, RDS'li prematüre yenidoğanlarda (≤ 72 saatlik) kurtarıcı tedavi olarak kullanımı için kanıtlanmıştır ve bu kullanımlara ilişkin bilgiler etiketin tamamında yer almaktadır. INFASURF®'un güvenliği

ve etkinliği, daha büyük pediatrik hastalarda kanıtlanmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Herhangi bir spesifik kontrendikasyonu henüz bilinmemektedir.

INFASURF®'ün bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birisine aşırı duyarlı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Doz uygulama sırasında meydana gelen geçici reflü olayları, siyanoz, brakardi veya hava yolunun tıkanması nadiren reentübasyon veya manuel havalandırma yapılmasına ihtiyaç duyulabilir. Bu durumda INFASURF® uygulaması durdurulmalı ve sadece bebeğın durumu stabil olduktan sonra devam edilmelidir. Bu tip durumlar, bebeğın nefes durumu düzeldikten sonra, bebeğın tekrar dozları verilmişse artabilir.

Oksijenlenme ve akciğır uyumu genellikle INFASURF® uygulamasını takiben süratle düzelir. Oksijen terapisi ve nefes desteğı isteğı göre eşit ve süratli ayarlanması için bebek yakından gözlemlenmelidir.

INFASURF® terapisi yeni doğum yoğun bakımında başka bir şeyin yerine kullanılamaz. RDS riski olan prematüre doğan bebekler ve RDS'li, endotrakeal entübasyona ihtiyaç duyan yeni doğmuş bebekler için en uygun bakım için organize olmuş, donanımlı ve tecrübeli ekibe sahip akut yeni doğum ünitesi gereklidir.

Hastanın bakımını üstlenen kişilere, solunum sıkıntısı olan ve surfaktan eksikliğı bulunan yenidoğana INFASURF® uygulandığında oksijenlenme ve/veya akciğır fonksiyonlarında ani değışikliklerin olabileceğı konusunda bilgi veriniz.

Hastanın bakımını üstlenen kişilere, INFASURF® uygulanması sırasında geçici yan etkilerin (ciltte morarma, kalp atım hızında yavaşlama, hava yolunda tıkanıklık veya INFASURF®'ün bebeğın solunum tüpünden geri gelmesi) meydana gelebileceğı konusunda bilgi veriniz. Bu yan etkilerden herhangi biri gelişirse, sağık personeli INFASURF® uygulamasını durdurarak bu etkileri gidermek için uygun önlemleri alacaktır.

Hastanın bakımını üstlenen kişilere, INFASURF® ile tedavi edilen bebeklerde beyin içine kanama ve/veya beyin dokusunda kayıp görülebileceğı konusunda bilgi veriniz. Beyin içine kanama ve beyin dokusu kaybı, surfaktan tedavisi almayan bebekler dahil olmak üzere, genellikle 32 gebelik haftası veya daha erken doğan prematüre bebeklerde görülebilir. Bu durumun başlıca risk faktörü prematüre doğumdur. Bu komplikasyonlar için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır; ancak etkilenen bebeklerde nörolojik komplikasyon (nöbetler, gelişim geriliğı vb.) riski artabilir ve taburculuk sonrası ek değıerlendirme gerekebilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bilinen herhangi bir etkileşim bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: Uygulanabilir değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi

Uygulanabilir değildir.

Laktasyon dönemi

Uygulanabilir değildir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Uygulanabilir değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Uygulanabilir değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hastalığa yakalanma ve ölüm oranı, yüksek oranda prematüre doğum ve RDS ile ilişkilidir.

INFASURF® mortalitede ve bazı morbiditelerde azalmaya yardımcı olmaktadır.

Pulmoner hemoraji, erken doğumda nadir görülen fakat ölümcül olabilen bir komplikasyondur. Görülme sıklığı bebeğin ne kadar erken doğduğuna bağlı olarak artar.

Surfaktan terapisi pulmoner hemoraj riskinin artışı ile ilişkili olabilir. PDA'nın (patent ductus arteriosus) erken teşhis ve tedavisi, özellikle hayatın ilk 3 günündeki riski düşürülebilir. Surfaktan profilaksis üzerinde yapılan bir adet karşılaştırmalı klinik çalışmada, prematüritenin bilinen başka bir komplikasyonu olan intrakranyal hemoraji vakası, INFASURF® uygulamasını takiben artmıştır.

Randomize klinik çalışmalarda, INFASURF® ile tedavi edilen yenidoğanlarda intraventriküler hemoraji ve periventriküler lökomalazi görülme oranı, beraktant ile tedavi edilen yenidoğanlarla aynı bulunmuştur. Bu komplikasyonlar için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır; ancak etkilenen bebeklerde nörolojik komplikasyon riski artabilir ve yerel kılavuzlara uygun şekilde izlenmelidir.

Klinik çalışmalar farklı koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve pratikte gözlenen oranları yansıtmayabilir. INFASURF®'ün güvenliliği, üç randomize, aktif kontrollü klinik çalışmanın birleştirilmiş güvenlik verilerine dayanmaktadır. Bu çalışmalar, INFASURF®'ün respiratuvar distress sendromu (RDS) riskini azaltma ve RDS

tedavisinde kurtarma amacıyla kullanımını değerlendirmiştir. Çalışmalara en az bir doz INFASURF® alan toplam 1554 prematüre yenidoğan dahil edilmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, INFASURF® doz prosedürü ile bağlantılı olarak en sık görülen advers reaksiyonlar, siyanoz (%65), nefes yolu tıkanması (%39), bradikardi (%34), surfaktanın endotrakeal tüpe doğru reflüsü (%21), manuel ventilasyon ihtiyacı (%16) ve reentübasyon (%3) dur. Bu durumlar geçici olup ciddi komplikasyonlar veya ölümle ilişkilendirilmemiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Sepsis

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: İntrakraniyal hemoraji, periventriküler lökomalazi

Kardiyak hastalıkları

Çok yaygın: Bradikardi, açık duktus arteriyozus

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Siyanoz, nefes yolu tıkanması

Yaygın olmayan: Apne, pulmoner hemoraji, pulmoner hava kaçağı, pulmoner interstisyel amfizem

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Nekrotizan enterokolit

Araştırmalar

Yaygın: Azalmış oksijen doygunluğu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks : 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

INFASURF® ile ilgili doz aşımı rapor edilmemiştir. Doz aşımı akciğerlerin izotonik solüsyon ile gereğinden fazla dolması ile sonuçlanır. Fazla sıvının tahliyesi için ventilasyon desteği gereklidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Akciğer surfaktanları

ATC kodu: R07AA02

Etki Mekanizması:

Endojen akciğer surfaktan etkili ventilasyon için gereklidir, çünkü alveoler yüzey gerilimini azaltır, böylelikle alveollerini stabilize eder. Prematüre bebeklerde akciğer surfaktan eksikliği solunum yetmezliği sendromuna (RDA) yol açar. INFASURF® RDS'li bebeklerin akciğer fonksiyonlarını geliştirir.

INFASURF® süratle hava: sıvı kesişim yüzeyine tutunur ve yüzey gerilimini insan akciğer surfaktana benzer bir şekilde modifiye eder. Atımlı baloncuk surfaktometre yardımı ile ölçüldüğü üzere, INFASURF® ile en az 3mN/m'lık bir yüzey gerilimi, *in vitro* koşullarda elde edilmektedir. *Ex vivo* ortamda, INFASURF® surfaktan eksikliği olan sıçan akciğerlerindeki uyumu ve basınç hacmi mekaniklerini iyileştirmektedir. *In vivo* koşullarda, INFASURF® temel surfaktan eksikliği görülen erken doğan kuzularda akciğer uyumunu, solunum sistemi gaz alışverişini ve sağkalımı arttırmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Veri bulunmamaktadır.

Dağılım:

Veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon

Veri bulunmamaktadır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum

Bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Pozitif kontrol olmasına rağmen INFASURF® kobaylarda duyarlılaştırma üretmemiştir. Yeni doğan bebeklerin güvenlik değerlendirilmesinde reçeteleyene uygun daha fazla prelinik veri mevcut değildir. Yeni doğanlarda INFASURF® kullanımına dair anlamlı klinik deneyim mevcuttur.

INFASURF® ile Beraktant'ın RDS Riskini Azaltma Amaçlı Karşılaştırıldığı Çalışma

Toplam 1.119 yenidoğan, INFASURF® ile beraktant'ın karşılaştırıldığı çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu çalışma, INFASURF®'ün RDS riskini azaltma (kohort #1) ve RDS tedavisinde kurtarma (kohort #2) amaçlı kullanımını değerlendiren iki kohort içermektedir. Kohort #1, ≤ 30 gebelik haftası ve ≤ 1.250 gram doğum ağırlığına sahip 457 yenidoğanda yürütülen, randomize, çift kör, aktif kontrollü bir çalışmadır. Çalışmada, INFASURF®'ün 4 mL/kg (100 mg fosfolipit/kg) dozu, beraktant'ın 4 mL/kg dozu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan INFASURF® formülasyonu ve dozu, ruhsatlı formülasyon ve önerilen 3 mL/kg (105 mg fosfolipit/kg) dozundan farklıdır. İlk doz doğumdan sonraki 15 dakika içinde intratrakeal olarak uygulanmış; hastanın $\geq$ %30 oksijen gereksinimi olması durumunda, önceki dozdan ≥ 6 saat sonra tekrarlayan dozlar verilmiştir (96 saat içinde toplam 3 tekrar dozu; ilk doz + tekrar dozlar toplam 4 doz). Önerilen tekrar doz sıklığı 12 saatte bir olup, maksimum toplam doz sayısı (ilk + tekrar) 3'tür (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli). Sürfaktanlar, endotrakeal tüpe yerleştirilen 5 French beslenme kateteri aracılığıyla uygulanmıştır. Her doz dört eşit hacme bölünerek verilmiş, her uygulama arasında kateter çıkarılarak 0,5–2 dakika mekanik ventilasyon yapılmıştır. Her uygulama sırasında bebek farklı pozisyonlara (prone, supin, sağ ve sol yan) getirilmiştir. INFASURF® grubunda, beraktant grubuna kıyasla 28. günde tüm nedenlere bağlı mortalite ($p=0,03$) ve solunum nedenli mortalite ($p=0,005$) daha yüksek bulunmuştur. Protokol kriterlerini karşılayan hastalarda da benzer şekilde tüm nedenlere bağlı mortalite ($p=0,07$) ve solunum nedenli mortalite ($p=0,03$) INFASURF® grubunda daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu bulgular başka iyi tasarlanmış çalışmalarda tekrarlanmamış olup, hedef popülasyona olan anlamı belirsizdir. INFASURF® ve beraktant grupları arasında RDS, hava kaçağı, BPD ve tedavi başarısızlığı insidansında anlamlı fark bulunmamıştır.

Karsinogenez, Mutajenez, Doğurganlığın Bozulması

Kalfaktantın potansiyel kanserojen etkilerini değerlendirmek için çalışmalar yürütülmemiştir. Kalfaktant, tek bir bakteriyel ters mutasyon deneyinde (Ames testi) mutajenik değildi. Kalfaktantın üreme etkilerini değerlendirmek için hiçbir çalışma yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Steril su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizlik bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

18 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

INFASURF®, ışıktan korunarak, buzdolabında 2°C ila 8°C arasında saklanmalıdır. 3 ml şişe DİK OLARAK MUHAFAZA EDİLMELİDİR. Şişeler sadece tek kullanımlıktır. Açtıktan sonra kullanılmayan ilacı atınız. Oda ısısında ısınmış, açılmamış, kullanılmamış şişeler 24 saat içinde buzdolabına geri konulabilir ve ileride kullanılabilir. INFASURF® bir kereden fazla buzdolabına geri konulmamalıdır.

INFASURF® depolanması sırasında dibe çöken bir süspansiyondur. Tekrar dağılımı için hafifçe dairesel olarak çevirmek veya şişenin ÇOK hafifçe sallanması sıklıkla gerekli olmaktadır. ÇALKALAMAYINIZ. Süspansiyon içerisindeki görülebilen tanecikler ve yüzeyde köpüklenme INFASURF® için normaldir.

INFASURF® soğutma dolabından çıkarıldıktan sonra, tarih ve saat kartonun üzerine kaydedilmelidir. INFASURF®'ün tekrar tekrar oda sıcaklığına getirilmesinden kaçınılmalıdır.

INFASURF® YENİDEN HAZIRLANMAYI GEREKTİRMEZ.
SULANDIRMAYINIZ VEYA ULTRASONİK BANYODA TUTMAYINIZ.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir şişe 3 mL veya 6 mL INFASURF® süspansiyon ihtiva eder.

- Tip 1, Flint, Nominal 5 mL, serum şişe
- 20 mm, gri, Ultraclean, Blowback, bromobutil tıpa
- 20 mm, alüminyum, 2 köprülü, ortadan yırt-aç sızdırmaz kapak

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı. Beyan Sok. No:12 34775 Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/545

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ

-