

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neoton, 1 g, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 1 g fosfokreatyny sodowej (*Phosphocreatinum natricum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Ochrona mięśnia sercowego w kardiochirurgii, jako dodatek do płynu kardioplegicznego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

W kardiochirurgii, jako dodatek do płynu kardioplegicznego

W celu ochrony mięśnia sercowego przed skutkami niedokrwienia w trakcie zabiegów kardiochirurgicznych, 10 mmol/l (co odpowiada 3 g/l roztworu), jako dodatek do zwykle stosowanych płynów kardioplegicznych.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek przeciwwskazane jest podawanie dużych dawek fosfokreatyny (5 do 10 g/dobę).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szybkie (trwające mniej niż 30 – 40 minut) dożylnie podanie fosfokreatyny w dawce przekraczającej 1 g może spowodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

Podawanie dużych dawek fosfokreatyny (5 do 10 g/dobę) może powodować zwiększenie stężenia fosforanów w osoczu i wpływać na metabolizm i wydzielanie hormonów regulujących homeostazę wapnia w organizmie, czynności nerek oraz metabolizm puryn.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fosfokreatyna nie wchodzi w interakcje z innymi lekami.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Z prawidłowo przeprowadzonych badań epidemiologicznych nie wynika szkodliwe działanie fosfokreatyny na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu / noworodka.

Produkt Neoton może być stosowany w okresie ciąży oraz w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Neoton nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Częstości działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość: nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

W badaniach przedklinicznych, przy podawaniu dawek znacznie większych niż dawki terapeutyczne oraz w badaniach klinicznych u ludzi, przy szybkim dożylnym podawaniu fosfokreatyny w dawce większej niż 1 g, obserwowano niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

W przypadku przedawkowania zaleca się obserwowanie pacjenta.

Nie ma swoistego antidotum.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach serca;

kod ATC: C01EB06

Fosfokreatyna odgrywa zasadniczą rolę w mechanizmie energetycznym skurczu mięśni.

Stanowi rezerwę energii chemicznej w mięśniu sercowym oraz w mięśniach szkieletowych i jest zużywana do resyntezy adenosynotrifosforanu (ATP), który odgrywa podstawową rolę w procesach energetycznych komórki. Hydroliza ATP dostarcza gotowej energii dla procesu kurczenia się aktynomiozyny.

Niedostateczne wytwarzanie energii, spowodowane spowolnieniem procesów oksydacyjnych, jest kluczowym czynnikiem powstawania i progresji uszkodzeń komórek mięśnia sercowego. Zbyt małe stężenie fosfokreatyny ma szczególne znaczenie kliniczne, ponieważ prowadzi do upośledzenia siły skurczu mięśnia sercowego i utrudnia powrót jego prawidłowej czynności. Przy uszkodzeniu mięśnia sercowego w procesie niedokrwienia, występuje ścisła zależność pomiędzy stężeniem wysokoenergetycznych związków fosforanowych w komórce, a jej przeżyciem i możliwością odzyskiwania zdolności kurczenia się. Utrzymywanie odpowiedniego stężenia wysokoenergetycznych związków fosforanowych sprzyja ograniczeniu uszkodzenia mięśnia sercowego i stanowi podstawę ochrony metabolicznej serca.

Badania eksperymentalne z użyciem roztworów kardioplegicznych u zwierząt i ludzi pokazują rolę fosfokreatyny i jej możliwości ochronne względem mięśnia sercowego.

Badania farmakologiczne wykazały co następuje:

- a) Terapia poprzedzająca fosfokreatyną podawaną domięśniowo daje zależną od dawki ochronę przed różnymi stanami patologicznymi mięśnia sercowego wywoływanymi przez izoprenalinę u szczurów i gołębi, tyroksynę u szczurów, emetynę u świń morskich, para-nitrofenol u szczurów oraz wysiłek u szczurów.
- b) Fosfokreatyna wywiera dodatni efekt inotropowy w badaniach na wyizolowanych sercach żab, szczurów i świń morskich oraz przedsionkach świń morskich. Jest to wyraźnie zauważalne w warunkach osłabienia siły mięśniowej spowodowanego niedoborem glukozy lub Ca^{++} albo przedawkowaniem K^{+} .
- c) Fosfokreatyna znosi ujemny efekt inotropowy niedotlenienia w badaniach na wyizolowanych przedsionkach świń morskich.
- d) Dodanie fosfokreatyny do płynu kardioplegicznego poprawia ochronę mięśnia sercowego w wielu modelach eksperymentalnych zarówno na wyizolowanych organach jak *in vivo*:
- perfuzja płynem kardioplegicznym z dodatkiem fosfokreatyny zarówno w warunkach normotermii jak i hipotermii wykazywała ochronę przed uszkodzeniem niedokrwiennym serca u szczurów w czasie operacji w krążeniu pozaustrojowym oraz po niedokrwiennym zatrzymaniu akcji serca;
 - na wyizolowanym, bijącym sercu szczurów w trakcie miejscowego niedokrwienia (podwiązanie gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej przez 15 minut), przed-niedokrwienna infuzja 10 mmol/l fosfokreatyny zapewniała ochronę przed poreperfuzyjnymi zaburzeniami rytmu;
 - u psów *in vivo*, zarówno na normalnym jak przerośniętym wyizolowanym sercu, po zatrzymaniu akcji serca za pomocą roztworu o wysokiej zawartości potasu, perfuzja płynem kardioplegicznym z dodatkiem fosfokreatyny wykazywała efekt ochronny, wyrażony poprzez zmniejszenie rozpadu ATP oraz fosfokreatyny, ochronę struktur mitochondrialnych oraz sarkolemmy w badaniu za pomocą mikroskopu elektronowego, lepszy powrót czynności mięśnia sercowego do normy oraz zmniejszenie arytmii poreperfuzyjnej po zdjęciu zacisku;
 - lepszą ochronę mięśnia sercowego po dodaniu fosfokreatyny do płynu kardioplegicznego stwierdzono również *in vivo* na sercach świń w czasie operacji w krążeniu pozaustrojowym.
- e) Fosfokreatyna zapewnia ochronę w eksperymentalnych zawałach i arytmiach wywołanych zamknięciem tętnic wieńcowych:
- u psów, podczas eksperymentalnego zawału spowodowanego podwiązaniem gałęzi

okalającej lewej tętnicy wieńcowej, fosfokreatyna (bolus 200 mg/kg, a następnie podanie dożylnie 5 mg/kg/min.) stabilizowała wartości parametrów hemodynamicznych, zapobiegał osłabieniu czynności mięśnia sercowego podczas niedokrwienia, wykazywała efekt antyarytmiczny i zapobiegała migotaniu, a także ograniczała rozległość zawału;

- po podwiązaniu tętnic wieńcowych u szczurów fosfokreatyna zmniejszała liczbę incydentów oraz czas trwania migotania komór;
- infuzja dożylna fosfokreatyny zmniejszała rozległość zawału po podwiązaniu tętnic wieńcowych u królików i kotów.

- f) Działanie ochronne fosfokreatyny na mięsień sercowy jest związane ze stabilizacją sarkolemy oraz oszczędzaniem wewnątrzkomórkowych zasobów nukleotydów adeninowych poprzez hamowanie enzymów biorących udział w ich katabolizmie, zahamowaniem degradacji fosfolipidów w niedokrwionym mięśniu sercowym oraz możliwym wpływem na poprawę mikrokrażenia w niedokrwionym obszarze poprzez zahamowanie agregacji płytek indukowanej ADP

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalne stężenia fosfokreatyny obserwuje się pomiędzy 20-40 minutą po podaniu domięśniowym u królików. Około 25-28% podanej dawki znajduje się w tym czasie w krążeniu. Następnie wartości te spadają powoli, jednakże 9% egzogennej fosfokreatyny nadal znajduje się w krążeniu po 250 minutach.

Po podaniu domięśniowym obserwuje się również wzrost stężenia ATP we krwi pomiędzy 40. a 250. minutą, stężenie maksymalne jest osiągane po 100 minutach i odpowiada wzrostowi o 25%.

Po podaniu dożylnym u królików, fosfokreatyna pozostaje w krążeniu w aktywnej postaci przez 30 minut, w tym czasie jej stężenie ciągle spada. W tym przypadku również odnotowuje się wzrost stężenia ATP (maksymalnie +24%), którego wartości powracają do normy po 300 minutach.

U ludzi po podaniu dożylnym fosfokreatyny średni czas półtrwania wynosi od 0,09 do 0,2 godziny.

Po 40 minutach od powolnej infuzji dawki 5 g, stężenie produktu we krwi spada poniżej 5 nmol/ml. Po 40 minutach, od podania 10 g, stężenie w osoczu wynosi 10 nmol/ml.

5 minut po podaniu domięśniowym dawki 500 mg, fosfokreatyna pojawia się w osoczu, 30 minut później osiąga maksymalne stężenie około 10 nmol/ml, a następnie po 1 godzinie jej

stężenie spada do 4-5 nmol/ml. Po 2 godzinach wartość ta wynosi 1-2 nmol/ml. Podanie dawki 750 mg pozwala na osiągnięcie maksymalnego stężenia 11-12 nmol/ml.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rozpuszczalnik w butelce: woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka i butelka oraz zestaw do podawania we wlewie kroplowym, w tekturowym pudełku.

1 fiolka z proszkiem

1 butelka z rozpuszczalnikiem po 50 ml

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

1. Zdezynfekować powierzchnię gumowych korków obydwu fiolek. Wkłuć igłę (A) do butelki z rozpuszczalnikiem.
2. Podłączyć do drugiego końca igły fiolkę zawierającą substancję liofilizowaną.
3. Wpuścić rozpuszczalnik do fiołki.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Alfasigma Polska Sp. z o.o.
ul. Al. Jerozolimskie 96
00-807 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2786

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.06.1991 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.10.2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

29.08.2017