

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CEREBROLYSIN 215,2 mg/ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă conține hidrolizat din proteină din creier de porcină sub formă de soluție concentrată (concentrat Cerebrolysin) 215,2 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă
Soluție limpede de culoare galben-brun.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Disfuncții cerebrale organice, metabolice și neurodegenerative, în special demența senilă de tip Alzheimer.
Complicații post - accident vascular cerebral.
Traumatisme cranio-cerebrale, post-operatorii, contuzii cerebrale sau comoții.

4.2 Doze și mod de administrare

Se pot administra doze unice până la 50 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă dar, este de preferat tratamentul în cure.

O cură optimă de tratament recomandată implică administrarea zilnică, timp de 10 - 20 zile.

Doza zilnică recomandată/Doza zilnică:

- Disfuncții cerebrale organice, metabolice și boli neurodegenerative (demență): 5 – 30 ml
- Complicații post - accident vascular cerebral: 10 – 50 ml
- Traumatisme cranio-cerebrale: 10 – 50 ml.
- Copii: 1 – 2 ml.

Eficacitatea tratamentului poate fi crescută prin repetarea curelor, până nu se mai observă ameliorări ale stării de sănătate. După cura inițială, frecvența dozelor poate fi redusă la administrări de 2 – 3 ori pe săptămână. Între curele de tratament trebuie respectate perioade fără tratament având durată egală cu cea a curei.

Se pot administra doze de până la 5 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă intramuscular și de până la 10 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă intravenos. Doze între 10 ml până la maximum 50 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă sunt recomandate numai sub formă de perfuzie intravenoasă lentă, după diluare cu soluțiile perfuzabile standard recomandate, până la un volum total de soluție gata de infuzat de 250 ml. Durata perfuziei trebuie să fie între 15 și 60 minute.

Următoarele soluții standard pentru perfuzie au fost testate timp de 24 ore la temperatura camerei, în prezența luminii și au fost declarate compatibile:

- soluție de clorură de sodiu 0,9 % (9 mg NaCl/ml);
- soluție Ringer (Na^+ 153,98 mmol/l, Ca^{2+} 2,74 mmol/l, K^+ 4,02 mmol/l, Cl^- 163,48 mmol/l);
- glucoză 5%.

Vitaminele și medicamentele cardio-vasculare pot fi administrate concomitent cu Cerebrolysin, însă nu trebuie amestecate în seringă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienți

Epilepsie

Insuficiență renală

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă prudență sporită în următoarele cazuri:

- diateză alergică;
- epilepsie și convulsii de tip “grand mal”; tratamentul cu Cerebrolysin poate determina creșterea frecvenței crizelor;

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Având în vedere profilul farmacologic al Cerebrolysin-ului, o atenție deosebită trebuie acordată posibilelor reacții adverse atunci când este administrat concomitent cu medicamentele anti-depresive sau cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO). În aceste cazuri se recomandă scăderea dozei de medicament anti-depresiv.

Cerebrolysin nu trebuie amestecat în perfuzie cu soluții neutre de aminoacizi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile la animale nu au indicat toxicitate asupra funcției de reproducere. Totuși, nu sunt disponibile date privind efectul asupra funcției de reproducere la om. De aceea, în timpul sarcinii și alăptării Cerebrolysin trebuie utilizat numai după o atentă evaluare a raportului risc/beneficiu.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cerebrolysin nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare:

Hipersensibilitate sau reacții alergice ale pielii cum ar fi prurit, reacții inflamatorii locale, cefalee, dureri de ceafă, dureri ale membrelor superioare și inferioare, febră, dureri de spate, dispnee, frisoane și stări asemănătoare celor de șoc.

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: Inapetență.

Tulburări psihice

Rare: Efectele dorite de ameliorare au fost asociate cu stare de agitație (agresivitate, stare de confuzie, insomnie).

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Pot să apară amețeli în cazul injectării prea rapide.

Foarte rare: A fost raportat un singur caz de criză „Grand Mal” și convulsii după administrarea de Cerebrolysin.

Tulburări cardiace

Rare: Pot să apară palpitații și aritmii în cazul administrării prea rapide.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte rare: Dispepsie, diaree, constipație, vărsături și greață.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: În cazul injectării prea rapide poate să apară senzație de căldură sau hipersudorație. Prurit.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte rare : Reacții la locul injecției, s-au raportat reacții cum sunt: înroșire și senzație de arsură.

Într-un studiu clinic au fost cazuri *rare* de: hiperventilație, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, stare de oboseală, tremor, stare de depresie, apatie, amețeață și simptome asemănătoare gripei (de exemplu răceală, tuse, infecții ale tractului respirator).

Deoarece Cerebrolysin este utilizat la vârstnici, reacțiile adverse menționate mai sus sunt tipice pentru acest grup de populație și pot fi observate și în absența utilizării medicamentului.

4.9 Supradozaj

Nu se cunosc efecte negative datorate supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistem nervos, alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XXN3. Frația proteolitică de derivat peptidic din creierul de porc stimulează diferențierea celulelor, stimulează funcționarea celulelor nervoase și induce mecanisme de protecție și refacere. În studiile la animale, Cerebrolysin a influențat direct plasticitatea neuronală și sinaptică, îmbunătățind astfel capacitatea de învățare. Aceste rezultate au fost obținute la animale tinere, adulte și bătrâne cu abilități cognitive reduse. În cazul ischemiei cerebrale, Cerebrolysin a redus volumul infarctului, a inhibat formarea edemului, a stabilizat microcirculația, a dublat rata de supraviețuire și a normalizat leziunile datorate insuficienței neurologice și deficitelor de învățare. De asemenea, rezultate pozitive au fost obținute utilizând modele cu boala Alzheimer. În plus față de acțiunea directă asupra neuronilor, Cerebrolysin pare să crească semnificativ numărul de molecule transportoare de glucoză în bariera hemato-encefalică, eliminând astfel deficitul critic de energie asociat acestei afecțiuni.

Studiile cantitative EEG la voluntari sănătoși și la pacienți cu demență vasculară au evidențiat după 4 săptămâni de tratament, efecte acute ale activității neuronale superioare (creșterea frecvențelor alpha și beta) dependente de doză. Indiferent de cauza bolii, fie că este demență neurodegenerativă de tip Alzheimer sau

demență vasculară, tratamentul cu Cerebrolysin determină îmbunătățirea abilităților cognitive și a activităților zilnice. După numai 2 săptămâni de tratament se observă îmbunătățiri ale stării clinice globale, care crește cu continuarea tratamentului. De asemenea, indiferent de tipul de demență, aproximativ 60 – 70% din pacienți răspund pozitiv la tratamentul cu Cerebrolysin. În cazul demenței senile de tip Alzheimer îmbunătățirea stării clinice a pacientului se menține după terminarea tratamentului. Sunt îmbunătățite în special activitățile zilnice și sunt stabilizate pe termen lung, ceea ce duce la o reducere a necesității de a îngriji și supraveghea pacientul. Pe baza activității sale neurotrofice (asemănător factorului de creștere a nervului), Cerebrolysin poate duce la reducerea semnificativă sau, în unele cazuri, chiar la încetarea procesului de progresie neurodegenerativă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Fracția proteolitică de derivat peptidic din creierul de porc constă în peptide biologice scurte, similare sau identice acelor produse endogene. Măsurarea directă a proprietăților farmacocinetice nu a fost efectuată cu succes. Totuși, au fost stabilite date farmacocinetice indirecte în baza profilului farmacodinamic al Cerebrolysin-ului. Prin urmare, activitatea neurotrofică a Cerebrolysin-ului poate fi determinată în plasmă, în 24 de ore de la aplicarea unei singure doze.

În plus, componentele ale produsului medicamentos pot trece bariera hemato-encefalică. Experimentele preclinice *in vivo* au relevat acțiuni farmacodinamice identice pe sistemul nervos central ca urmare a administrării intra-cerebroventriculare sau periferice. Astfel, a fost demonstrată indirect traversarea componentelor medicamentului prin bariera hemato-encefalică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea acută/DL₅₀

Șobolan mascul: 68 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă Cerebrolysin/kg, administrată intravenos.

Șobolan femelă: 74 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă Cerebrolysin/kg, administrată intravenos.

Câine mascul/femelă: >52,2 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă Cerebrolysin/kg, administrată intravenos.

Toxicitatea cronică

Șobolan: la administrarea de doze de peste 5 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă Cerebrolysin/kg și zi, timp de 26 săptămâni apar moderate modificări ale numărului de elemente figurate sanguine.

Câine: cea mai mare doză administrată de 9 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă Cerebrolysin/kg și zi, timp de 28 zile (corespunzător unei doze de aproximativ 10 ori doza terapeutică la om) și cea mai mare doză administrată de 4,5 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă Cerebrolysin/kg și zi, timp de 26 săptămâni (corespunzător unei doze de aproximativ 5 ori doza terapeutică la om) nu au relevat intoleranță sistemică.

Toxicitatea asupra reproducerii

Administrarea intravenoasă a Cerebrolysin la doze toxice pentru mamă, sau la cel mai mare volum posibil nu a evidențiat efecte teratogene în nici o fază a reproducerii la șobolan sau iepure, nici o influență asupra fertilității, a capacității de creștere, de reproducere și nici efecte toxice asupra embrionului sau a fătului.

Mutagenitate

Cerebrolysin nu a demonstrat potențial genotoxic sau mutagen *in vitro* sau *in vivo*.

Carcinogenitate

Studiile de toxicitate cronică sau experiența clinică nu au demonstrat efecte carcinogenice.

Potențial de sensibilizare

Peptidele cu masă moleculară mai mare și cu potențial antigenic sunt excluse din soluția perfuzabilă în timpul procesului de fabricație și de control al calității.

În timpul testelor nu au fost detectate influențe asupra sistemului imunitar. Testele au relevat faptul că Cerebrolysin nu determină formarea de anticorpi și nici de de anafilaxie cutanată. Cerebrolysin nu a demonstrat potențial stimulator histaminic și nici efecte hemaglutinare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu,
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Cerebrolysin este incompatibil cu soluțiile care modifică pH-ul (5,0 – 8,0) și cu soluțiile care conțin lipide.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.
Extrageți soluția din fiolă numai imediat înainte de utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 fiole din sticlă brună cu punct de rupere a un ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 5 fiole din sticlă brună cu punct de rupere a 5 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 5 fiole din sticlă brună cu punct de rupere a 10 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 5 fiole din sticlă brună cu punct de rupere a 20 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Când Cerebrolysin este administrat intravenos timp îndelungat prin cateter, linia venoasă trebuie spălată cu soluție de clorură de sodiu înainte și după administrare.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări.

Soluția injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă rămasă neutilizată trebuie aruncată.

A se folosi numai soluție limpede, de culoare ușor gălbuie (ambră).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EVER NEURO PHARMA GmbH
Oberburgau 3, 4866 Unterach, Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4804/2012/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației-Iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2016