

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cerebrolysin, 215,2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml wodnego roztworu zawiera 215,2 mg mieszaniny peptydów, otrzymanych z mózgu świni - cerebrolizyny (*Cerebrolysinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml wodnego roztworu zawiera 1,2 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji

Przejrzysty roztwór w kolorze bursztynowym, wolny od cząstek stałych.
pH: 6,5 – 7,5

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cerebrolysin jest wskazany jako leczenie wspomagające:

- w demencji starczej typu alzheimerowskiego i demencji pochodzenia naczyniowego (powstającej na skutek zaburzeń przepływu krwi w mózgu);
- w deficytach poudarowych (zaburzeniach, które powstają po udarze mózgu);
- w urazach czaszkowo-mózgowych (wstrząśnieniu i stłuczeniu mózgu).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Można podawać pojedyncze dawki do 50 ml, ale zalecane jest zastosowanie pełnego cyklu leczenia.

	Dawka dobową	Czas leczenia
Demencja starcza typu alzheimerowskiego i demencja pochodzenia naczyniowego	10 – 30 ml	4 tygodnie
Udar mózgu		
- udar niedokrwienny	20 – 50 ml	10 – 21 dni
- udar krwotoczny	30 – 50 ml	10 – 21 dni
Uraz czaszkowo-mózgowy	20 – 50 ml	7 – 30 dni

Schemat leczenia zaordynowany przez lekarza może się różnić od przedstawionego powyżej, o ile nie przekracza dawki dobowej u dorosłych oraz długości terapii w cyklu leczenia.

U dzieci zalecana dawka dobową wynosi od 1 do 2 ml.

W demencji cykl leczenia można powtarzać po przerwie w leczeniu trwającej od 2 do 3 miesięcy, aż do momentu, kiedy nie obserwuje się dalszej poprawy klinicznej. Po pierwszym cyklu leczenia, częstość podawania można zmniejszyć do 2 lub 3 razy w tygodniu. Jeden cykl leczenia to łącznie 20 wstrzyknięć.

W udarze i po urazach czaszkowo-mózgowych, produkt leczniczy Cerebrolysin należy stosować jako leczenie wspomagające do standardowo stosowanej terapii.

Sposób podawania

Dawki większe niż 10 ml należy podawać wyłącznie w powolnym wlewie dożylnym, po rozcieńczeniu do 100 ml roztworu zalecanym standardowym roztworem do infuzji. Czas trwania wlewu powinien wynosić od 15 do 60 minut. Ze względu na bezpieczeństwo i komfort pacjenta nie należy podawać wlewu zbyt szybko.

Dawki nierozcieńzonego roztworu do 5 ml można podawać domięśniowo (*im.*), zaś do 10 ml dożylnie (*iv.*).

Badano zgodność roztworu, w czasie 24 godzin w temperaturze pokojowej z dostępem światła, z następującymi standardowymi roztworami do infuzji:

- 0,9% roztwór sodu chlorku (9 mg NaCl/ml),
- płyn Ringera (Na^+ 153,98 mmol/l, Ca^{2+} 2,74 mmol/l, K^+ 4,02 mmol/l, Cl^- 163,48 mmol/l),
- 5% roztwór glukozy.

Witaminy oraz leki sercowo-naczyniowe mogą być podawane jednocześnie z produktem Cerebrolysin, jednak nie należy ich mieszać z roztworem produktu Cerebrolysin w jednej strzykawce.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Padaczka (szczególnie z napadami drgawek typu *grand mal*). Stosowanie produktu Cerebrolysin może powodować zwiększenie częstości napadów drgawek.
- Ciężka niewydolność nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku:

- chorób alergicznych,
- jednoczesnego stosowania inhibitorów MAO (patrz punkt 4.5).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 60 mg sodu na maksymalną dawkę 50 ml roztworu (1,2 mg sodu na 1 ml roztworu), co odpowiada 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dodatkowo, należy wziąć pod uwagę, że może być konieczne uwzględnienie ilości sodu pochodzącego ze standardowych roztworów do infuzji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie profilu farmakologicznego produktu Cerebrolysin zaleca się zwrócenie szczególnej uwagi na możliwe działanie addytywne w przypadku równoczesnego stosowania z lekami przeciwdepresyjnymi lub inhibitorami MAO. W takich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki leku przeciwdepresyjnego.

Nie należy mieszać w jednej infuzji roztworu produktu Cerebrolysin ze zrównoważonymi roztworami aminokwasów.

Witaminy oraz leki sercowo-naczyniowe mogą być podawane jednocześnie z produktem Cerebrolysin, jednak nie należy ich mieszać z roztworem produktu Cerebrolysin w jednej strzykawce.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach nie wskazują na toksyczny wpływ na reprodukcję. Nie ma dostępnych danych odnoszących się do ludzi. Dlatego w czasie ciąży oraz w okresie karmienia piersią produkt Cerebrolysin należy stosować wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści wynikającej z jego stosowania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Badania kliniczne nad produktem Cerebrolysin nie wykazały wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże nie można wykluczyć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, dlatego podczas leczenia należy unikać wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. Częstości zdefiniowano następująco: rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne, takie jak reakcje skórne w postaci świądu, miejscowe reakcje zapalne, ból głowy, ból szyi, bóle kończyn, gorączka, ból lędźwiowo-krzyżowy, duszność, dreszcze oraz stan podobny do wstrząsu.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko

Brak apetytu.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko

Pożądane działanie aktywujące było również związane z pobudzeniem (agresja, splątanie, bezsenność).

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko

Zbyt szybkie wstrzyknięcie produktu może powodować zawroty głowy.

Bardzo rzadko

Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia napadów padaczkowych typu *grand mal* i drgawek po podaniu produktu Cerebrolysin.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko

Zbyt szybkie wstrzyknięcie produktu może powodować palpacje lub arytmie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko

Niestrawność, biegunka, zaparcia, wymioty i nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko

Zbyt szybkie wstrzyknięcie może powodować uczucie gorąca lub pocenie się. Świąd.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko

Zgłaszano przypadki reakcji w miejscu podania, takich jak rumień i uczucie pieczenia.

W jednym badaniu po zastosowaniu produktu Cerebrolysin zgłaszano rzadkie przypadki hiperwentylacji, nadciśnienia tętniczego, niedociśnienia tętniczego, uczucia zmęczenia, drżenia, depresji, apatii, senność oraz objawy grypy (np. uczucie zimna, kaszel, infekcje dróg oddechowych).

Ponieważ produkt Cerebrolysin jest stosowany u osób w podeszłym wieku, a wymienione powyżej działania niepożądane są typowe dla tej populacji pacjentów, można je obserwować również w przypadku nieprzyjmowania leku.

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, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane przypadki niekorzystnego wpływu na zdrowie spowodowanego przedawkowaniem lub zatruciem. Brak odtrutki. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na układ nerwowy, inne, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Fracja peptydów proteolitycznych pochodzących z mózgu świni stymuluje różnicowanie komórek, wspomaga czynność neuronów oraz pobudza procesy ochronne i naprawcze. W badaniach na zwierzętach produkt Cerebrolysin oddziałuje bezpośrednio na plastyczność neuronalną i synaptyczną, poprawiając zdolność do uczenia się. Zostało to wykazane u młodych, dorosłych oraz starych zwierząt z ograniczonymi zdolnościami poznawczymi. W modelach niedokrwienia mózgu produkt Cerebrolysin powodował: zmniejszenie obszaru martwicy niedokrwiennej, zahamowanie powstawania obrzęków, stabilizację mikrokrażenia, podwajanie wskaźnika przeżywalności oraz normalizację zaburzeń neurologicznych związanych ze zmianami chorobowymi oraz ograniczeniami w procesie uczenia się. Korzystne działanie uzyskano również w modelu choroby Alzheimera. Oprócz bezpośredniego działania na neurony, produkt Cerebrolysin wydaje się istotnie zwiększać liczbę cząsteczek transportujących glukozę przez barierę krew-mózg, tym samym wyrównując deficyt energetyczny związany z chorobą.

Badania ilościowe z zastosowaniem EEG u zdrowych ochotników oraz pacjentów z demencją naczyniową, wykazały zależne od dawki działanie zwiększające aktywność neuronalną (zwiększenie częstotliwości alfa i beta) po 4 tygodniach leczenia. Niezależnie od przyczyny choroby, czy jest to

demencja neurodegeneracyjna typu alzheimerowskiego, czy demencja naczyniowa, leczenie produktem Cerebrolysin powoduje poprawę zdolności poznawczych oraz aktywności w życiu codziennym. Po zaledwie dwóch tygodniach, obserwowano poprawę stanu pacjenta ocenianą w skali CGI (ang. *Clinician's Global Impression*), przy czym stan pacjenta ulega dalszej poprawie wraz z kontynuowaniem leczenia. Również niezależnie od rodzaju demencji około 60–70% pacjentów reaguje pozytywnie na leczenie produktem Cerebrolysin. W przypadku otępienia typu alzheimerowskiego poprawa stanu klinicznego pacjenta utrzymuje się po zakończeniu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Fracja peptydów proteolitycznych pochodzących z mózgu świni składa się z krótkich peptydów pochodzenia naturalnego podobnych lub identycznych do tych, które są wytwarzane endogennie u człowieka. Bezpośredni pomiar właściwości farmakokinetycznych nie powiódł się. Pośrednie dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych uzyskano na podstawie profilu farmakodynamicznego produktu Cerebrolysin. Neurotroficzne działanie produktu Cerebrolysin jest wykrywalne w osoczu krwi do 24 godzin po jednorazowym podaniu.

Ponadto składniki produktu mogą przenikać przez barierę krew-mózg. Niekliniczne badania *in vivo* wykazały identyczne działanie farmakodynamiczne na ośrodkowy układ nerwowy po podaniu do komórek mózgu lub po podaniu obwodowym. Tym samym pośrednio udowodniono przenikanie składników leku przez barierę krew-mózg.

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

Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt Cerebrolysin wykazuje niezgodność z roztworami zmieniającymi pH (5,0–8,0) oraz roztworami zawierającymi lipidy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt Cerebrolysin należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Ampułkę z produktem należy otworzyć bezpośrednio przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z ciemnego szkła na szczelnie zamkniętej plastikowej tacce, w tekturowym pudełku.

10 ampulek po 1 ml;
10 ampulek po 2 ml;
5 ampulek po 5 ml;
5 ampulek po 10 ml.

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

Podczas podawania produktu Cerebrolysin przez długotrwanie utrzymywany cewnik dożylny, przed podaniem i po podaniu produktu leczniczego należy przepłukać cewnik roztworem fizjologicznym sodu chlorku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Stosować wyłącznie klarowne, bursztynowe roztwory.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8135

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.06.2000 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.05.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO