

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neoton 1 g Phlebo pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă conține creatin fosfat de sodiu 1 g.  
Un flacon cu solvent pentru soluție perfuzabilă conține apă pentru preparate injectabile 50 ml.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă.  
Pulbere cristalină de culoare albă  
Soluție limpede, incoloră, fără particule în suspensie

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Cardioprotector în chirurgia cardiacă, prin adăugare în soluția cardioplegică.  
Tulburări ale metabolismului miocardului, în condiții de ischemie.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată este de 1 g creatin fosfat de sodiu (un flacon Neoton 1 g Phlebo) de 1-2 ori pe zi, în funcție de indicație, administrată în perfuzie intravenoasă timp de 35 – 45 minute.

Soluție cardioplegică: pentru protecția miocardului în timpul intervenției chirurgicale, se adaugă 10 mmol/l creatin fosfat de sodiu, la soluția cardioplegică standard.

##### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica Neoton nu a fost studiată la copiii. În orice caz, produsul a fost utilizat la nou-născuți și la copii (cu vârsta cuprinsă între 9 zile și 13 ani) în timpul intervențiilor cardiace la o concentrație de 10 mmol/l adăugată la soluția cardioplegică standard și a fost bine tolerată.

#### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la creatin fosfat de sodiu sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.  
Insuficiență renală cronică, când sunt utilizate doze mari (5 – 10 g creatin fosfat de sodiu pe zi).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Administrarea intravenoasă rapidă a unor doze mai mari de 1 g creatin fosfat de sodiu, pot determina hipotensiune arterială.

Administrarea unor doze mari de Neoton 1 g Phlebo (5 – 10 g creatin fosfat de sodiu pe zi) determină captarea unor cantități mari de fosfat, cu interferarea metabolismului calciului și secreției hormonilor implicați în homeostazie, reglarea funcției renale și a metabolismului purinelor.

Dozele mari trebuie utilizate exclusiv la pacienți selectați și pentru o scurtă perioadă de timp.

Medicamentul conține sodiu.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Neoton 1 g Phlebo poate fi administrat numai când e strict necesar și sub control medical direct și numai dacă potențialul beneficiu al mamei este mai mare decât potențialul risc al fătului.

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

Neoton 1 g Phlebo nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacții de hipersensibilitate pot apărea în urma administrării de Neoton, deoarece poate exista sensibilitate individuală la substanța activă sau la unul dintre excipienți.

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Nu există antidot specific. Tratamentul simptomatic poate fi avut în vedere.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: terapia cordului, alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, combinații, codul ATC: C01EB06.

##### *Mecanism de acțiune*

Creatin fosfatul de sodiu are un rol fundamental în mecanismul energetic al contracției musculare.

El acționează ca o rezervă energetică la nivelul miocardului și musculaturii striate și este utilizat pentru resinteza ATP-ului, a cărui hidroliză eliberează energia necesară procesului contractil actinomiozic.

O eliberare insuficientă de energie datorată încetării proceselor oxidative, este una dintre cauzele principale ale apariției și progresiei distrugerilor celulei miocardice. Un nivel necorespunzător de creatin fosfat de sodiu se manifestă clinic prin scăderea forței de contracție și a capacității de refacere funcțională a inimii.

De fapt, în afecțiunile miocardice există o strânsă corelație între cantitatea compușilor fosforilați macroergici celulari, durata de viață a celulelor miocardice și capacitatea de refacere a funcției contractile. Conservarea compușilor fosforilați macroergici reprezintă deci, o etapă primară a tuturor metodelor utilizate pentru limitarea leziunilor miocardice și constituie baza protecției metabolice a inimii.

### *Efecte farmacodinamice*

Experimentele de cardioplegie la animale și om, au demonstrat rolul creatin fosfatului de sodiu și capacitatea lui de protecție a miocardului.

Testele farmacologice demonstrează că:

- Pre-tratamentul cu creatin fosfat de sodiu administrat intramuscular determină protecție dependentă de doză împotriva diferitelor boli miocardice induse de:
  - izoprenalină la șobolan și porumbel,
  - tiroxină la șobolan,
  - emetină la cobai,
  - p-nitrofenol la șobolan,
  - efort la șobolan.
- Creatin fosfatul de sodiu exercită un efect inotrop pozitiv pe inima izolată de broască, șobolan și cobai și pe auriculii cobaiului. Acest efect este evident în condiții hipodinamice datorită glucozei, deficitului de  $Ca^{2+}$  sau supradozajului de  $K^+$ .
- Creatin fosfatul de sodiu antagonizează efectul inotrop negativ indus de anoxie, pe atriul izolat la cobai.
- Adăugarea de creatin fosfat de sodiu la soluții cardioplegice, îmbunătățește protecția miocardului, observații făcute pe multe modele experimentale atât *in vivo* cât și pe organe izolate:
  - perfuziile cu soluții cardioplegice suplimentate cu creatin fosfat de sodiu în condiții de normotermie și hipotermice determină protecție împotriva leziunilor ischemice la inima de șobolan în caz de by-pass cardiopulmonar și oprire ischemică. Acest efect este adăugat la cel al K, Mg și procainei, și este optim la o concentrație de 10 mmol/l creatin fosfat de sodiu.
  - pe inima izolată și funcțională, în timpul ischemiei regionale (ligaturarea ramurii descendente anterioare a arterei stânga coronariene pentru 15 minute), perfuzarea preischemică a 10 mmol/l creatin fosfat de sodiu determină protecție împotriva aritmiei datorate reperfuzării.
  - la câine atât *in vivo* cât și pe inimi normale și inimi izolate, hipertroifice, după oprirea cardiacă cu soluții hipertone de potasiu, perfuziile cu soluții cardioplegice îmbunătățite cu creatin fosfat de sodiu au un efect protector, demonstrat prin diminuarea degradării ATP-ului și creatin fosfatului de sodiu, menținerea structurii mitocondriale și a sarcolemei așa cum s-a demonstrat la microscopul electronic, o mai bună recuperare a funcției și diminuarea aritmiilor de reperfuzie pe terminațiile comprimate.
  - o mai bună protecție miocardică a urmat după adăugarea creatin fosfatului de sodiu în soluția cardioplegică, acest fapt fiind raportat *in vivo* pe inima de porc în by-pass cardiopulmonar.
- Creatin fosfatul de sodiu determină protecție în infarctul experimental și aritmiile produse de ocluziile coronariene:
  - la câine, în timpul infarctului experimental produs prin obturarea arterei circumflexe, creatin fosfatul de sodiu (200 mg/kg in bolus, urmat de 5 mg/kg și min intravenos) stabilizează valorile parametrilor hemodinamici, previne declinul funcției cardiace în timpul ischemiei, exercită un efect antiaritmie și antifibrilator și limitează extinderea ariei infarctate.
  - în cazul unei obstrucții coronariene acute la șobolan, creatin fosfatul de sodiu scade incidența și durata fibrilațiilor ventriculare.
  - administrarea în perfuzie intravenoasă de creatin fosfat de sodiu diminuează aria infarctată după obstrucție coronariană la iepure și pisică.
- Acțiunea cardioprotectoare a creatin fosfatului de sodiu este legată de stabilizarea sarcolemei, de păstrarea concentrației de adenin nucleotide prin inhibarea catabolismului enzimatic al nucleotidelor, inhibarea degradării de fosfolipaze în miocardul ischemic și posibila ameliorare a microcirculației în aria ischemică prin inhibarea agregării plachetare indusă de ADP.

### *Eficacitate și siguranță clinică*

Rolul tratamentului cu creatin fosfat de sodiu în cardiologie este considerabil documentată. Câteva studii experimentale au arătat efectul protector al acestei molecule în condiții de ischemie și aritmie la fel ca și

capacitatea de îmbunătățire a reechilibrării biochimice, electrice și contracile a țesutului cardiac după perioade de ischemie.

Utilizarea rațională a creatin fosfatului de sodiu în cardiologia clinică este bazată pe capacitatea dovedită de a îmbunătăți toleranța și exerciții, reduce fenomenele de aritmie, ameliorează eficacitatea contactiei miocardului și scade semnele electrocardiografice și simptomele clinice ale ischemiei și ale insuficienței cardiace.

Aceste efecte au fost în mod cert confirmate de numeroasele studii efectuate în comparație cu tratamentul convențional fără creatin fosfat.

Utilizarea creatin fosfatului prin adăugare în soluția cardioplegică, este bazată pe eficiența în îmbunătățirea refacerii potențialului electric și a funcției contractile a miocardului la sfârșitul perioadei de ischemie după declamparea aortei așa cum a fost pe scară largă dovedită în urma evaluărilor experimentale și clinice din centrele de chirurgie cardiacă din Italia, Anglia, Rusia și Suedia.

Mai mult, studiile clinice efectuate pe pacienți cu hipotrofie musculară și pe pacienți sănătoși, sugerează că utilizarea de creatin fosfat este capabilă să îmbunătățească funcția musculară și respectiv și să restabilească tonotrofismul și crește performanțele.

Mai mult de 2500 pacienți au fost tratați cu *Neoton* în cadrul studiilor controlate: în completarea rezultatelor favorabile din punct de vedere al eficienței clinice, aceste studii documentează o tolerabilitate sistemică excelentă a *Neoton*, așa cum confirmă datele post-marketing de supraveghere.

Efectele adverse ale adăugării de creatin fosfat de sodiu au fost raportate anecdotic și în literatura de specialitate.

Pentru a evalua siguranța, eșantionul de pacienți utilizat a provenit atât din studiile de tolerabilitate cât și din cele de eficacitate.

Adăugarea creatin fosfatului de sodiu la soluția cardioplegică nu favorizează apariția efectelor adverse în nici un fel.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrarea intravenoasă la iepure, creatin fosfatul de sodiu rămâne în circulație în forma sa activă și în cantități descrescătoare pentru 30 de minute. Încă o dată, există o creștere de ATP în sânge (concentrația plasmatică maximă: + 24%), cu o revenire la normal după 300 de minute.

La om, administrarea intravenoasă de creatin fosfat de sodiu are un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 0,09-0,2 ore.

După 40 de minute de la administrarea în perfuzie intravenoasă a 5 g de creatin fosfat de sodiu, concentrațiile plasmatică ale creatin fosfatului de sodiu scad sub 5 nmol/ml. După 40 de minute de la administrarea în perfuzie intravenoasă a 10 g de creatin fosfat de sodiu, se obțin concentrații plasmatică ale creatin fosfatului de sodiu de 10 nmol/ml.

### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica *Neoton* nu a fost studiată la copii. În orice caz, produsul a fost utilizat la nou-născuți și la copii (cu vârsta cuprinsă între 9 zile și 13 ani) în timpul chirurgiei cardio-vasculare la o concentrație de 10mmol/l utilizată în soluția cardioplegică și a fost bine tolerată.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Tratamentul cu creatin fosfat de sodiu ca protector și în afecțiuni acute a demonstrat absența toxicității la animalele testate.

Medicamentul nu a evidențiat efecte teratogene.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

Pulbere: 3 ani

Solvewnt: 5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră a 1 g pulbere, un flacon din sticlă incoloră a 50 ml solvent și un kit de administrare care conține o trusă de transvazare a solventului peste pulbere și o trusă de perfuzie.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Mod de utilizare a trusei de perfuzie:

1. Se dezinfectează suprafața dopurilor de cauciuc a celor două flacoane. Se introduce acul (A) în flaconul cu solvent.
2. Se atașează la celălalt capăt al acului flaconul cu pulbere.
3. Se trece solventul în celălalt flacon.
4. Se îndepărtează flaconul gol împreună cu acul (A).
5. Se agită bine flaconul până se dizolvă conținutul. Se repetă instrucțiunile de la punctele 1-5 de încă trei ori, trecând soluția nou formată în flaconul cu pulbere.
6. Se aplică tubul de plastic (B) în jurul flaconului. Se introduce acul picurătorului în punga cu soluția de perfuzie (C).
7. Se atașează clema de reglare a vitezei de perfuzare (D) și se închide.
8. Se răstoarnă flaconul și se fixează pe un suport.
9. Se comprimă punga cu soluția de perfuzie (C) până rămâne plină doar pe jumătate.
10. Se montează acul fluture (F) la tubul (E).
11. Se deschide clema de reglare a vitezei de perfuzare (D) și se lasă să se umple tubul și acul până când începe să picure soluția prin acul fluture.
12. Se introduce acul în venă și se fixează cu o bandă adezivă (G).
13. Se fixează tubul de perfuzie de antebrațul pacientului cu o bandă adezivă (H).
14. Se deschide clema de reglare a vitezei de perfuzare (D).

15. La terminarea perfuziei, se îndepărtează acul, se dezinfectează locul de puncționare a venei și se aplică un pansament (L).

Soluția reconstituită se administrează imediat după preparare.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ADDENDA PHARMACEUTICALS S.R.L.  
Strada Cluceru Udricani, Nr. 18, Etaj 4  
Sector 3, București, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6986/2014/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie, 2020