# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ноотропил 800 mg филмирани таблетки

Nootropil 800 mg film-coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg пирацетам *(piracetam).*

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, продълговати, филмирани таблетки с делителна черта, маркирани с N/N.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

**Възрастни:**

* Симптоматично лечение на психо-органичен синдром със следните прояви: нарушение на паметта, нарушения на вниманието й липса на мотивация.
* Лечение на кортикален миоклонус, самостоятелно или в комбинация.
* Лечение на вертиго и свързаните с него нарушения на равновесието, с изключение на замаяност от вазомоторен или психичен произход.
* За профилактика и ремисия на сърповидно-клетъчна вазо-оклузивна криза.

**Деца:**

* Лечение на дислексия в комбинация с подходящи мерки, като говорна терапия.
* За профилактика и ремисия на сърповидно-клетъчна вазо-оклузивна криза.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

В зависимост от показанията са определени следните дневни дози:

**Симптоматично лечение на психо-органичнн синдроми**

Препоръчваната дневна доза варира от 2,4 g до 4,8 g, разделени на два или три приема.

**Лечение на миоклонус с кортикален произход**

Дневната доза трябва да започне с 7,2 g и да се увеличава с 4,8 g на всеки три или четири дни до максимума от 24 g, разпредена на два или три приема. Лечението с другите противомиоклонични лекарствени продукти трябва да се запази в същата доза. В зависимост от постигнатия клиничния резултат, ако е възможно, дозировката на другите подобни лекарства трябва да се намали.

Веднъж започнало, лечението с пирацетам трябва да продължи докато продължава и първоначалното церебрално заболяване.

При пациенти с остър епизод, спонтанна еволюция може да се получи след време, затова на всеки 6 месеца трябва да се опитва намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Това трябва да става чрез намаляване дозата на пирацетам с 1,2 g на всеки два дни (на всеки три или четири дни при синдром на Lance и Adams, за да се предотврати възможността за внезапно влошаване или възобновяване на пристъпите).

**Лечение на вертиго**

Препоръчваната дневна доза варира от 2,4 g до 4,8 g, разделена на два или три приема.

**За профилактика и ремисия на сърповидно-клетъчна вазо-оклузивна криза**

Препоръчваната дневна доза за профилактика е 160 mg/kg, перорално, разделена на четири приема.

Препоръчваната дневна доза за ремисия е 300 mg/kg, интравенозно, разделена на четири приема (използват се формите за инжекционно и инфузионно приложение).

Доза по-ниска от 160 mg/kg или нередовен прием е възможно да доведе до подновяване на кризата.

*Педиатрична популация*

**За профилактика и ремисия на сърповидно-клетъчна вазо-оклузивна криза** Препоръчваната дневна доза за профилактика е 160 mg/kg.

Препоръчваната дневна доза за ремисия е 300 mg/kg, интравенозно.

Доза по-ниска от 160 mg/kg или нередовен прием е възможно да доведе до подновяване на кризата.

Пирацетам може да се прилага при деца над 3 години страдащи от сърповидно-клетъчна анемия в режима на препоръчваните дневни дози (mg/kg). Пирацетам е прилаган в ограничен брой деца от 1 до 3 години.

**Лечение на дислексия в комбинация с говорна терапия**

При деца от 8 години и юноши препоръчваната дневна доза е около 3,2 g, разделени на два приема.

**Старческа възраст**

Адаптиране на дозата се препоръчва при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (вж. по-долу “Пациенти с бъбречно увреждане”).

Продължителното лечение при пациенти в старческа възраст изисква редовен контрол на креатининовия клирънс с цел адаптиране на дозата при необходимост.

**Пациенти с бъбречно увреждане**

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. Използвайте приложената таблица за адаптиране на дозата. За прилагането на тази таблица е необходимо да се определи креатининовия клирънс на пациента (CLcr), изразен в ml/min. CLcr (ml/min) може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Група** | **Креатннинов клирънс (ml/min)** | **Доза н честота на прилагане** |
| Нормална | ≥80 | Обичайна дневна доза, 2 до 4 приема |
| Лека | 50-79 | 2/3 от обичайната дневна доза, 2 или 3 приема |
| Умерена | 30-49 | 1/3 от обичайната дневна доза, 2 приема |
| Тежка | <30 | 1/6 от обичайната дневна доза, еднократно |
| Краен стадий на бъбречна недостатъчност |  | противопоказно |

**Пациенти с чернодробно увреждане**

При пациенти само с чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. Адаптиране на дозата се препоръчва при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане (вж. по-горе “ Пациенти с бъбречно увреждане”).

### Начин на приложение

Пирацетам се прилага перорално и може да се приема с или без храна. Филмираните таблетки се поглъщат с течност. Препоръчва се дневната доза да се раздели на два до четири приема.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към пирацетам или към други пиролидонови производни, както и към някое от помощните вещества, изборени в точка 6.1.

Пирацетам е противопоказан при пациенти с церебрална хеморагия.

Пирацетам е противопоказан при пациенти в краен стадий на бъбречно увреждане.

Пирацетам не трябва да се използва при пациенти с хорея на Хънтингтон.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху тромбоцитнага агрегация

Поради ефекта на пирацетам върху тромбоцитната агрегация (вж. точка 5.1 Фармакодинамични свойства), се препоръчва повишено внимание при пациенти с тежък кръвоизлив, пациенти с риск от кървене, като например стомашно-чревна язва, пациенти с нарушения на хемостазата, пациенти с анамнеза за хеморагичен инсулт, пациенти след големи хирургични интервенции, включително дентална хирургия, както и пациенти, приемащи лекарства, като антикоагуланти или тромбоцитни антиагреганти, включително ниска доза ацетилсалицилова киселина.

Бъбречна недостатъчност

Пирацетам се елиминира през бъбреците, поради това е необходимо специално внимание в случаи на бъбречна недостатъчност, (вж. точка 4.2 Дозировка).

Старческа възраст

Продължителното лечение при пациенти в старческа възраст изисква редовен контрол на креагининовия клирънс с цел адаптиране на дозата при необходимост (вж. точка 4.2 Дозировка).

Прекъсване

Трябва да се избягва рязкото прекъсване на лечението при пациенти с миоклонус, тъй като това може да доведе до внезапно влошаване или възобновяване на пристъпите.

Сърповидни клетки

При сърповидно-клетъчното показание, доза по-ниска от 160 mg/kg или нередовен прием е възможно да доведе до подновяване на кризата.

Предупреждения свързани с помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа около 46 mg натрий за 24 g пирацетам, които са еквивалентни на 2,3% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Това трябва да вземе под внимание при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Хормони на щитовидната жлеза

При едновременно лечение с тироиден екстракт (Т3+ Т4) е съобщено за поява на обърканост, раздразнителност и смущения в съня.

Аценокумарол

Публикуваните резултати от единично сляпо проучване при пациенти с тежка хронична венозна тромбоза показват, че пирацетам 9,6 g/d не променя необходимата доза аценокумарол за достигане на INR 2,5 до 3,5 но сравнено със самостоятелния ефект на аценокумарол, прибавянето на пирацетам 9,6 g/d значително намалява тромбоцитната агрегация, освобождаването на p-тромбоглобулин, нивата на фибриногена и факторите на Willenbrand (VIII: С; VIII: vW : Ag; VIII: vW : RCo), както и намалява вискозитета на кръвта и плазмата.

Фармакокинетични взаимодействия

Възможността за лекарствени взаимодействия в резултат на промени във фармакокинетиката е малка, тъй като приблизително 90% от дозата на пирацетам се отделя с урината в непроменен вид.

*In vitro,* пирацетам не инхибира изоформите на главния човешки чернодробен комплекс цитохром Р450 (CYP1A2, 2В6, 2С8, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1 и 4А9/11) при концентрации 142, 426 и 1422 μg/ml.

При концентрация 1422 pg/ml е набюдаван малък инхибиторен ефект на CYP 2А6 (21%) и на ЗА4/5 (11%). Въпреки това Ki стойностите за инхибиране на тези две CYP изоформи трябва значително да надвишават 1422 μg/ml. Ето защо не се очакват метаболитни взаимодействия на пирацетам с други лекарства.

Антиепилептични лекарства

Дневна доза от 20 g пирацетам повече от 4 седмици не променя пика и серумните нива на антиепилептичните лекарства (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитон и валпроат) при пациенти с епилепсия, приемащи постоянни дози.

Алкохол

Едновременния прием на алкохол не променя серумните нива на пирацетам, както и нивата на алкохола не се променят при 1,6 g перорална доза пирацетам.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на пирацетам при бременни жени. Проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Пирацетам преминава плацентарната бариера. Нивата у новородени са приблизително 70% до 90% от тези у майката. Пирацетам не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост, когато ползата надвишава риска и клиничното състояние на бременната майка изисква лечение с пирацетам.

### Кърмене

Пирацетам се отделя в човешката кърма. Затова пирацетам не трябва да се прилага по време на кърмене или кърменето трябва да се преустанови докато се провежда лечение с пирацетам. Трябва да се вземе решение дали да се спре лечението с пирацетам като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Наблюдаваните нежелани лекарствени реакции могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини, което трябва да се има предвид.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

**А. *Обобщение на профила на безопасност***

Наличните данни за безопасност от двойно-слепи плацебо-контролирани клинични или фармакоклинични проучвания (взети от UCB Documentation Data Bank June 1997), включващи повече от 3000 пациенти приемали пирацетам, независимо от показанията, лекарствената форма, дневната доза или популационните характеристики.

***Б. Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции***

Нежеланите лекарствени реакции съобщени в клиничните изпитвания и от пост-маркетинговия опит са изброени в следващата таблица по системо - органна класификация и по честота.

Честотата е дефинирана, както следва: много чести (≥1/10), чести (≥1/100, < 1/10), нечести (≥1/1 000, <1/100), редки (≥1/10 000, <1/1 000), много редки (<1/10 000).

Данните от пост-маркетинговия опит са недостатъчни, за да подкрепят оценката за честота им в третираната

популация.

**Нарушения на кръвта и лимфната система**

С неизвестна честота: хеморагични нарушения

**Нарушения на имунната система**

С неизвестна честота: анафилактоидна реакция, свръхчувствителност

**Психични нарушения**

Чести: нервност

Нечести: депресия

С неизвестна честота: възбуда, тревожност, обърканост, халюцинации

**Нарушения на нервната система**

Чести: хиперкинезия

Нечести: сомнолентност

С неизвестна честота: атаксия, нарушения в равновесието, влошаване на епилепсията, главоболие, безсъние

**Нарушения иа ухото и лабиринта**

С неизвестна честота: вертиго

**Стомашно-чревни нарушения**

С неизвестна честота: болка в корема, болка в горната част на корема, диария, гадене, повръщане

**Нарушения на кожата н подкожната тъкан**

С неизвестна честота: ангионевротичен едем, дерматит, пруритус, уртикария

**Общи нарушения н ефекти на мястото на приложение**

Нечести: астения

**Изследвания**

Чести: повишаване на теглото

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул.,Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.:+359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

### Симптоми

Няма допълнителни нежелани лекарствени реакции, конкретно свързани с предозиране с пирацетам.

Най-голямото съобщено предозиране с пирацетам е след перорално приемане на 75 g. Кървава диария с коремни болки, най-вероятно свързани с прекомерно висока доза на сорбитол, съдържаща се в приетата форма.

### Мерки при предозиране

След остро, значително предозиране е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. Няма специфичен антидот на пирацетам. Лечението при предозиране е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефективността на отделяне на пирацетама при диализа е от 50 до 60%.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ноотропни средства, АТС код: N06BX03. Активното вещество пирацетам е пиролидон (2-oxo-l-pyrrolidine-acetamidc), циклично производно на гама- аминомаслената киселина (GABA).

Наличните данни предполагат, че основния механизъм на действие на пирацетам не е нито клетъчен, нито органоспецифичен. Пирацетам се свързва физически в зависимост от дозата с полярната глава на фосфолипидната мембрана, като предизвиква възстановяване на ламеларната структура на мембраната, характеризиращо се с образуване на подвижен лекарство-фосфолипиден комплекс. Това вероятно обяснява подобряването на мембранната устойчивост, възможността на мембранните и трансмембранни протеини да поддържат и възстановяват три-измерната структура или да проявяват техния ефект.

Пирацетам има невронален и васкуларен ефект.

Невронален ефект

На ниво неврони пирацетам проявява своята мембранна активност по различни пътища.

При животните, пирацетам подобрява много видове невротрансмисия, предимно чрез постсинаптично моделиране на рецепторната плътност и активност. При животни и хора функциите, включени в познавателните процеси като обучение, памет, внимание и съзнание са подобрени, както при нормалните индивиди, така и при състояния на недостатъчност, без проява на седативни и психостимулиращи ефекти. Пирацетам запазва и възстановява познавателните способности при животни и хора след различни увреждания на главния мозък като хипоксия, интоксикации и електроконвулсивна терапия. Той предпазва от предизвиканите от хипоксията промени в мозъчната функция и дейност, оценени посредством енцефалография (ЕЕГ) и психометрични изследвания.

Васкуларен ефект

Пирацетам проявява своя хемореологичен ефект върху тромбоцитите, еритроцитите и стената на съдове чрез увеличаване на пластичността на еритроцитите и чрез намаляване на тромбоцитната агрегация, еритроцитната адхезия към стените на съдовете и капилярния вазоспазъм.

* Ефекти върху еритроцитите:

При пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, пирацетам подобрява пластичността на еритроцитната мембрана, намалява вискозитета на кръвта и предпазва от образуване на формации.

* Ефекти върху тромбоцитите:

В отворено проучване при здрави доброволци и пациенти с феномена на Raynaud, увеличаването на дозата на пирацетам до 12 g *е* било свързано с дозо-зависимо намаление на функциите на тромбоцитите в сравнение със стойностите преди лечението (тест за агрегацията индуцирана от ADP, колаген, епинефрин и освобождаване на βTG), без значителна промяна в броя на тромбоцитите. В тези проучвания пирацетам удължава времето на кървене.

* Ефекти върху кръвоносните съдове:

В проучвания при животни, пирацетам инхибира вазоспазъма и противодейства на ефекта на множество спазмогенни вещества. Той няма вазодилатиращо действие и не предизвиква феномена на “отнемане”, нито намалява нито увеличава кръвотока, пито има хипотензивен ефект. При здрави доброволци, пирацетам намалява адхезията на еритроцитите към ендотела, както и притежава пряк стимулиращ ефект върху синтезата на просгациклините в здравия ендотел.

* Ефекти върху факторите на кръвосъсирването:

При здрави доброволци, сравнени със стойностите преди лечението, пирацетам до 9,6 g намалява плазмените нива на фибриногена и факторите на Willebrand (VIII: С; VIIIR *: AG;* VIII R : vW ) с 30 до 40% и увеличава времето на кървене. При пациенти с първичен или вторичен феномен на Reynaud, сравнени със стойностите преди лечението, пирацетам 8 g/d в продължение на 6 месеца намалява плазмените нива на фибриногена и факторите на Willebrand (VIII : С; VIII R : AG; VIII R : vW (RCF)) c 30 до 40%, намалява плазмения вискозитет и увеличава времето на кървене.

Друго проучване при здрави доброволци не показва статистически значима разлика между пирацетам (до 12 g два пъти дневно) и плацебо по отношение на ефектите му върху хемостазните параметри и времето на кървене.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил на пирацетам е линеен, независещ от времето и с ниска вътре- индивидуална вариабилност за широк дозов диапазон. Това е в съответствие с високия пермеабилитет, висока разтворимост и минималния матаболизъм на пирацетам. Плазменото време на полуживот на пирацетам е 5 часа. То е подобно при възрастни доброволци и пациенти. То е удължено при хора в старческа възраст (главно поради нарушен бъбречен клирънс) и такива с бъбречно увреждане. Постоянни плазмени концентрации се достигат в рамките на 3 дни от приемането.

### Абсорбция

Пирацетам се абсорбира бързо и в голяма степен след перорално приложение. При здрави лица пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Абсолютната бионаличност на пирацетам при пероралната форма е близка до 100%. Храната не оказва ефект върху степента на абсорбция на пирацетам, но намалява Стах с 17% и увеличава tmax от 1 до 1,5 часа. Пиковите концентрации са съответно 84 μg/ml и 115 μg/ml след прилагане на единична перорална доза от 3,2 g и многократно, три пъти дневно приложение, на доза от 3,2 g.

### Разпределение

Пирацетам не се свързва с плазмените протеини и обема му на разпределение е приблизително 0,6 1/kg. Пирацетам преминава кръвно-мозъчната бариера и е измерен в цереброспиналната течност след интравенозно приложение. В цереброспиналната течност tmax се достига около 5 часа след приема, а времето на полуживот е около 8,5 часа. При животни най-високите концентрации на пирацетам в мозъка са установени в церебралния кортекс (фронтален, париетален и окципигален дял), в коргекса на церебелума и базалните ганглии. Пирацетам дифузира във всички тъкани с изключение на мастната тъкан, преминава плацентарната бариера и преминава през мембраните на отделни еритроцити.

### Метаболизъм

Пирацетам не се метаболизира в човешкото тяло. Тази липса на метаболизъм обяснява удълженото плазмено време на полуживот при анурични пациенти и високото му съдържание в урината.

### Елиминиране

Плазменият полуживот на пирацетам е около 5 часа, както след интравенозно, така и след перорално приложение. Общия телесен клирънс е 80-90 ml/min. Главния път на екскреция е чрез урината и е около 80 до 100% от приетата доза. Пирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация.

### Линейност

Фармакокинетиката на пирацетам е линейна при дози от 0.8 до 12 g. Времето на полуживот и клирънса не се променят в зависимост от дозата и продължителността на лечението.

Характеристики на пациента

Пол

В проучване за биоеквивалентност при доза 2,4 g, Сmax и AUC са приблизително 30% по- високи при жените (N=6), в сравнение с мъжете (N=6). Въпреки това стойностите на клирънса, в зависимост от телесното тегло са сравними.

Раса

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за влиянието на расата. Кръстосано сравняване при проучване, включващо представители на бялата и азиатската раса показва, че фармакокинетиката на пирацетам е сравнима при двете раси. Тъй като отделянето на пирацетам става главно през бъбреците, а между представителите на отделните раси не съществуват значими различия по отношение на креатининовия клирънс, фармакокинетични различия дължащи се на расата не се очакват.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст времето на полуживот на пирацетам е увеличено и това е свързано с намалената бъбречна функция при тази група пациенти (вж. точка 4.2 Дозировка).

Деца

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при деца.

Бъбречно увреждане

Клирънсът на пирацетам корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва промяна на дозата в зависимост от креатининовия клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 Дозировка). При анурични пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, времето на полуживот на пирацетам е удължено до 59 часа. По време на обичайната 4-ри часова диализна процедура фракционно се отделят 50 до 60% от пирацетам.

Чернодробно увреждане

Не е проучено влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на пирацитам. Тъй като 80 до 100% от приетата доза се отделя чрез урината в непроменен вид, не се очаква значителен ефект върху отделянето на пирацетам в случай на чернодробно увреждане.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни показват, че пирацетам има нисък токсичен потенциал. Проучвания с единична перорална доза от 10g/kg при мишки, плъхове и кучета не показват необратима токсичност. При изследване за хронична токсичност, след повтарящи се дози при мишки (до 4,8 g/kg/ден) и плъхове (до 2,4 g/kg/ден) не е установена специфична органна токсичност. Леки стомашно-чревни нарушения (повръщане, промяна в консистенцията на изпражненията, повишена консумация на вода) са наблюдавани при перорално приемане на пирацетам от кучета в продължение на 1 година при увеличаване на дозата от 1 до 10 g/kg/ден. Подобно интравенозното прилагане до 1 g/kg/ден за 4-5 седмици на плъхове и кучета не довежда до токсичност.

*In vitro* и *in vivo* проучванията не установяват генотоксичен или карциногенен потенциал.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA

Allee de la Recherche 60

B-1070 Brussels

Белгия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20000132

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05 юни 2000 г.

Дата на последно подновяване: 24 октомври 2011 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2021