

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП 2/26.06.07	Подпис: 0312/25.07.07 <i>[Signature]</i>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nootropil 1 g/5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инжекционен разтвор Nootropil съдържа 200 mg пирацетам (piracetam).

- 5 ml ампула инжекционен разтвор съдържа 1 g пирацетам.

За помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Nootropil 1 g/5 ml инжекционен разтвор: бистър безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни:

- Симптоматично лечение на психо-органичен синдром със следните прояви: нарушение на паметта, нарушения на вниманието и липса на мотивация.
- Лечение на последствия от исхемични цереброваскуларни инциденти, по-специално афазия.
- 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.

Деца:

- Лечение на дислексия в комбинация с подходящи мерки, като говорна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Когато парентералното приложение е необходимо (например при затруднено преглъщане, безсъзнание) пирацетам може да се прилага интравенозно в същата определената дневна доза.

- Ампулите за интравенозно приложение се прилагат през няколко минути.
- При инфузионно приложение определената дневна доза се прилага продължително през 24 часов период.

В зависимост от индикациите са определени следните дневни дози:

Симптоматично лечение на психо-органични синдроми

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

Лечение на последствия от исхемични цереброваскуларни инциденти, по-специално афазия

В подострия стадий и при хроничните форми (вече установени най-малко след 5 дни) дневната доза варира от 4,8 g до 6 g.



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 средства 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

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

Лечение на дислексия в комбинация с говорна терапия

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

Адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст

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

Промяна на дозата при 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 (CL_{Cr}), изразен в ml/min. CL_{Cr} (ml/min) може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ при жени})$$

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и 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

Промяна на дозата при 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 “Промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане”).

4.3 Противопоказания



Свръхчувствителност към пирацетам или към други пиридинови производни, както и към някое от помощните вещества.

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

Поради ефекта на пирацетам върху тромбоцитната агрегация (вж. точка 5.1 Фармакодинамични свойства), е необходимо внимание при пациенти със съществени нарушения в хемостазата, след големи хирургични интервенции или с тежки кръвоизливи.

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

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

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.

Предупреждения свързани с помощните вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий за 24 g пирацетам. 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

При едновременно лечение с тироиден екстракт ($T_3 + T_4$) е съобщено за поява на обърканост, раздразнителност и смущения в съня.

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 β -тромбоглобулин, нивата на фибриногена и факторите на Willenbrand (VIII : C; VIII : vW : Ag; VIII : vW : RCo), както и намаляване вискозитета на кръвта и плазмата.

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, pircetam не инхибират изоформите на главния човешки чернодробен комплекс цитохром P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 и 4A9/11) при концентрации 142, 426 и 1422 $\mu\text{g/ml}$.

При концентрация 1422 $\mu\text{g/ml}$ е наблюдаван малък инхибиторен ефект на CYP 2A6 (21%) и на 3A4/5 (11%). Въпреки това стойностите за инхибиране на тези две CYP изоформи трябва значително да надвишават 1422 $\mu\text{g/ml}$. Ето защо не се очакват метаболитни взаимодействия на пирацетам с други 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.

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 Бременност и кърмене



Проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. Няма достатъчно данни за употребата на пирацетам при бременни жени. 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. Пирацетам се отделя в човешката кърма. Затова пирацетам трябва да се избягва по време на кърмене или кърменето трябва да се преустанови докато се провежда лечение с пирацетам.

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

Клинични проучвания

Наличните данни за безопасност са 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, начина на дозиране, дневната доза или популационните характеристики.

При групирането на нежеланите лекарствени реакции по системата на СЗО система-орган-клас, следните групи са били със статистически значима по-висока честота при лечение с пирацетам:

- психични нарушения
- нарушения на централната и периферна нервна система
- Нарушения на метаболизма и храненето
- общи нарушения.

Със статистически значима по-висока честота в сравнение с плацебо са били докладвани следните нежелани лекарствени реакции при лечение с пирацетам. Честота е представена при лечение на пациенти с пирацетам (n=3017) в сравнение с плацебо (n=2850).

СЗО система-орган-клас	Чести (>1%, ≤10%)	Редки (>0,1%, ≤1%)
Нарушения на централната и периферна нервна система	Хиперкинезия (1,72 % спрямо 0,42%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишено тегло (1,29 % спрямо 0,39%)	
Психични нарушения	Нервност (1,13 % спрямо 0,25 %)	Сомнолентност (0,96% спрямо 0,25%) Депресия (0,83 % спрямо 0,21 %)
Общи нарушения		Астения (0,23 %спрямо 0,00 %)

Пост-маркетингови наблюдения

Данните от пост-маркетинговите наблюдения показват следните нежелани лекарствени реакции (описани съгласно MedRRA система-орган-клас). Данните са недостатъчни за да подкрепят оценката по отношение на честотата в лекуваната популация:

- Нарушения на ухото и лабиринта
вертиго



- Стомашно-чревни нарушения
болка в корема, болка в горната част на корема, диария, гадене, повръщане
- Нарушения на имунната система
анафилактоидна реакция, свръхчувствителност
- Нарушения на нервната система
атаксия, нарушения в равновесието, влошаване на епилепсията, главоболие, безсъние, сънливост
- Психични нарушения
възбуда, тревожност, обърканост, халюцинации.
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан
ангионевротичен едем, дерматит, пруритус, уртикария

Рядко се съобщават случаи на болка в мястото на инжектиране, тромбофлебити, повишаване на температурата или спадане на кръвното налягане след интравенозно приложение.

4.9 Предозиране

Симптоми

Докладван е един случай на кървава диария с коремни болки при перорално приемане на 75 g пираретам за ден, което най-вероятно се дължи на изключително високата доза сорбитол, съдържаща се в използваната лекарствена форма.

Не са описани други случаи на предозиране, водещи до допълнителни нежелани лекарствени реакции.

Мерки при предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ноотропни средства, АТС код: N06BX03. Активното вещество пираретам е пиролidon (2-охо-пирроlidine-acetamide), циклично производно на гама-аминомаслената киселина (GABA).

Наличните данни предполагат, че основния механизъм на действие на пираретам не е нито клетъчен, нито органоспецифичен. Пираретам 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.

Пираретам има невронален и васкуларен ефект.

Невронален ефект

На ниво неврони пираретам проявява своята мембранна активност по различни пътища



При животните, пираретам 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 подобрили, както при нормалните индивиди, така и при състояния на недостатъчност, без проява на седативни и психостимулиращи ефекти. Пираретам 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

Пираретам 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 капиларния вазоспазм.

- Ефекти върху еритроцитите:

При пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, пираретам 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 пираретам 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 β TG), без значителна промяна в броя на тромбоцитите. В тези проучвания пираретам удължава времето на кръвене.

- Ефекти върху кръвоносните съдове:

В проучвания при животни, пираретам инхибира вазоспазма и противодейства на ефекта на множество спазмогенни вещества. Той няма вазодилатативно действие и не предизвиква феномена на "откраждане", нито намалява нито увеличава кръвотока, нито има хипотензивен ефект. При здрави доброволци, пираретам намалява адхезията на еритроцитите към ендотела, както и притежава пряк стимулиращ ефект върху синтезата на простаглицлините в здравия ендотел.

- Ефекти върху факторите на кръвосъсирването:

При здрави доброволци, сравнени със стойностите преди лечението, пираретам до 9,6 g намалява плазмените нива на фибриногена и факторите на Willebrand (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW) с 30 до 40% и увеличава времето на кръвене. При пациенти с първичен или вторичен феномен на Raynaud, сравнени със стойностите преди лечението, пираретам 8 g/d в продължение на 6 месеца намалява плазмените нива на фибриногена и факторите на Willebrand (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW (RCF)) с 30 до 40%, намалява плазменния вискозитет и увеличава времето на кръвене.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил на пираретам е линеен, независещ от времето и с ниска вътре-индивидуална вариабилност за широк дозов диапазон. Това е в съответствие с високия пермеабилитет, висока растворимост и минималния метаболизъм на пираретам. Плазменото време на полуживот на пираретам е 5 часа. То е подобно при възрастни доброволци и пациенти. То е удължено при хора в напреднала 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 C_{max} с 17% и увеличава t_{max} от 1 до 1,5 часа. Пиковите концентрации са съответно 84 $\mu\text{g/ml}$ и 115 $\mu\text{g/ml}$ 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 l/kg. Пирацетам преминава кръвно-мозъчната бариера и е измерен в цереброспиналната течност след интравенозно приложение. В цереброспиналната течност t_{max} 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 окципитален дял), в кортекса 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

Плазменният 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, C_{max} 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 напреднала възраст

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

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 пирацетам. 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Sodium acetate
Glacial acetic acid
Water for injections

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

Nootropil е съвместим със следните разтвори:

Glucose 5 %, 10 %, 20 %
Fructose 5%, 10 %, 20 %
Sodium chloride 0.9 %
Dextran 40 (10 % в 0,9 % NaCl разтвор)
Ringer
Mannitol 20%
HES разтвор (Hydroxy Ethyl Starch) 6 % и 10%

Стабилността на тези разтвори е установена за минимален период от 24 часа.

Ефекти върху диагностични изследвания (тестове): не са известни.

6.3 Срок на годност



5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Nootropil 1 g/5 ml инфузионен разтвор се опакова в безцветни стъклени ампули, поставени в картонени кутии, съдържащи 12 ампули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgium

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000131

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

Дата на първа регистрация: 19 Април 1971
Дата на последно подновяване: 23 Февруари 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2007

