

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piracetam Laropharm 400 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține piracetam 400 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 36,67 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate de culoare albă, cu diametrul de 12 mm, având gravată pe una din fețe o linie mediană, iar pe cealaltă față 3 arcuri de cerc dispuse simetric.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți:

În tratarea miocloniilor de origine corticală, indiferent de etiologie, folosit în combinație cu alte terapii anti-mioclonice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Tratamentul se începe cu o doză zilnică de 7,2 g piracetam (18 comprimate Piracetam Laropharm 400 mg), crescând treptat, la 3-4 zile, cu câte 4,8 g piracetam, până la o doză zilnică de maxim 24 g piracetam. Doza zilnică se va diviza în 2-3 prize. În funcție de răspunsul terapeutic obținut, doza altor astfel de medicamente ar trebui redusă, atât cât este posibil.

Odată inițiat, tratamentul cu piracetam trebuie continuat atât timp cât boala cerebrală inițială persistă.

Pacienții cu un episod acut de mioclonie trebuie investigați la fiecare 6 luni pentru a verifica dacă au înregistrat în timp o evoluție spontană; această verificare constă în urmărirea pacientului după reducerea, la fiecare două zile, a dozei zilnice de piracetam, cu 1,2 g (în cazul sindromului Lance-Adams, pentru a preveni posibilitatea de recidivă sau de declanșare a unor crize subite, reducerea dozei se va face la fiecare trei sau patru zile), până la întreruperea terapiei, dacă este posibil.

Pacienți vârstnici:

Ajustarea dozei este recomandată la pacienții vârstnici cu disfuncție renală (vezi ”Pacienții cu insuficiență renală” de mai jos). Pentru un tratament pe termen lung a pacienților vârstnici, o evaluarea periodică a clearance-ului creatininei este necesară pentru a permite adaptarea dozelor, dacă este necesar.

Pacienți cu insuficiență renală:

Dozele trebuie ajustate în funcție de gradul insuficienței renale.

Valoarea Cl_{cr} în ml/min poate fi estimată pe baza valorii creatininei serice (mg/dl), folosind formula următoare:

$$Cl_{cr} = \frac{[140 - \text{vârsta(ani)}] \times \text{greutate(kg)}}{72 \times \text{creatinina serică (mg/dl)}} \times (0,85 \text{ pentru femei})$$

Severitatea afectării renale	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza și frecvența administrării
Neafectată (funcție renală normală)	>80	doza zilnică uzuală, divizată în 2 - 4 prize
Ușoară	50 – 79	2/3 doza zilnică obișnuită, divizată în 2 - 3 prize
Moderată	30 – 49	1/3 doza zilnică uzuală, divizată în 2 prize
Severă	< 30	1/6 doza zilnică uzuală, într-o priză unică
Boală renală în stadiu terminal	–	Contraindicat

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții ce prezintă numai insuficiență hepatică. În cazul prezenței concomitente a insuficienței hepatice și renale este necesară ajustarea dozelor, conform recomandărilor de dozaj de mai sus.

Mod de administrare:

Comprimatele se administrează întregi, cu suficient lichid, cu sau fără alimente. Se recomandă ca doza zilnică să fie administrată în 2-4 prize.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați de pirolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min);
- hemoragie cerebrală;
- coree Huntington.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte asupra agregării plachetare

Datorită efectului de inhibare a agregării plachetare (vezi pct. 5.1), se recomandă precauție în cazul administrării la pacienți cu hemoragie severă, la pacienți cu risc de sângerare, așa cum sunt cei cu ulcer gastroduodenal, cu tulburări de hemostază asociate, cu antecedente de AVC hemoragic, la pacienți la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale majore, incluzând intervenții chirurgicale stomatologice și la pacienți cărora li se administrează medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare, incluzând acid acetilsalicilic în doză mică.

Insuficiență renală

Piracetam este excretat pe cale renală și se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Vârșnici

Pentru tratamentul de lungă durată, este necesară evaluarea periodică a clearance-ului creatininei pentru ajustarea la nevoie a dozei (vezi pct. 4.2).

Întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului poate declanșa mioclonii sau convulsii generalizate.

Piracetam Laropharm 400 mg comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Posibilele interacțiuni medicamentoase care să modifice farmacocinetica piracetamului sunt reduse, deoarece aproximativ 90% din piracetam este excretat în urină sub formă nemetabolizată.

In vitro, piracetamul, în concentrații de 142, 426 și 1422 μg/ml, nu inhibă sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 4A9/11). Ca urmare, sunt puțin probabile interacțiuni între piracetam și alte medicamente.

La concentrația de 1422 μg/ml, s-au observat efecte inhibitorii minime asupra CYP 2A6 (21%) și 3A4/5 (11%). Cu toate acestea, valorile K_i necesare pentru inhibarea acestor două izoforme CYP par a fi mai mari de 1422 μg/ml. Prin urmare, sunt puțin probabile interacțiunile dintre piracetam și alte medicamente.

Hormoni tiroidieni

Administrarea concomitentă cu hormoni tiroidieni (T3 + T4) poate să potențeze efectele la nivel SNC: confuzie, iritabilitate, neliniște și tulburări ale somnului.

Acenocumarol

Într-un studiu simplu-orb, publicat, la pacienți cu tromboză venoasă severă, administrarea de piracetam în doză de 9,6 g pe zi nu a modificat dozele de acenocumarol necesare pentru a atinge INR de 2,5 - 3,5, dar comparativ cu efectele acenocumarolului în monoterapie, administrarea suplimentară de piracetam în doză de 9,6 g pe zi a scăzut semnificativ agregarea plachetară, eliberarea beta-tromboglobulinei, fibrinogenemia, factorul von Willebrand (VIII C; VIII R:Ag, VIII :vW), vâscozitatea plasmatică și sanguină.

Medicamente antiepileptice

O doză zilnică de 20 g piracetam administrată timp de 4 săptămâni nu a modificat valorile maxime și minime ale concentrației plasmatică a medicamentelor antiepileptice (carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, valproat) la pacienții cu epilepsie tratați cu doze fixe.

Alcool etilic

Administrarea concomitentă de alcool etilic nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatică ale piracetamului și concentrațiile alcoolului etilic nu au fost modificate de administrarea unei doze de 1,6 g piracetam.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind administrarea piracetamului la gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Piracetamul traversează placentă. La nou-născut, concentrația plasmatică este de aproximativ 70% - 90% din concentrația plasmatică la mamă. Piracetamul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului

în care este absolut necesar, atunci când beneficiul potențial asupra stării clinice a gravidei depășește riscul potențial fetal.

Alăptarea

La om, piracetamul se excretă în lapte. De aceea, piracetamul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau în timpul tratamentului cu piracetam alăptarea trebuie întreruptă.

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

În studiile clinice, la doze cuprinse între 1,6 - 15 grame pe zi, reacții adverse precum hiperkinezie, somnolență, nervozitate și depresie, au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu piracetam, comparativ cu placebo. Nu există nicio experiență privind capacitatea de conducere la doze zilnice cuprinse între 15 și 20 g. Prin urmare, este necesară precauție la pacienții care intenționează să conducă vehicule sau să folosească utilaje în timpul tratamentului cu piracetam.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice sau de farmacologie clinică dublu-orb, controlate cu placebo, în care s-au determinat date privind siguranța în administrare (preluate din Baza de date a UCB în iunie 1997), au inclus peste 3000 de subiecți cărora li s-a administrat piracetam, indiferent de indicație, modul de administrare, doza zilnică sau caracteristicile grupului de pacienți tratați.

b. Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate, din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, sunt enumerate pe aparate, sisteme, organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: 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).

Datele provenite din experiența după punerea pe piață nu sunt suficiente pentru a evalua frecvența acestora în cadrul grupului de pacienți.

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: tulburări hemoragice.

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacție anafilactoidă, reacții de hipersensibilitate.

Tulburări psihice

Frecvente: nervozitate.

Mai puțin frecvente: depresie.

Cu frecvență necunoscută: agitație, anxietate, confuzie, halucinații.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: hiperkinezie.

Mai puțin frecvente: somnolență.

Cu frecvență necunoscută: ataxie, tulburări ale echilibrului, agravarea epilepsiei, cefalee, insomnie.

Tulburări acustice și vestibulare

Cu frecvență necunoscută: vertij.

Tulburări gastro-intestinale

Cu frecvență necunoscută: dureri abdominale, dureri epigastrice, diaree, greață, vărsături.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: angioedem, dermatită, prurit, urticarie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: astenie.

Investigații diagnostice

Frecvente: creștere în greutate

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

Simptomatologie

Nu s-au raportat evenimente adverse suplimentare asociate specific supradozajului cu piracetam. Doza maximă de piracetam care a determinat supradozaj a fost administrarea orală a 75g. Diareea sanguinolentă, cu dureri abdominale, s-a asociat cel mai probabil cu doza mare de sorbitol conținută în formularea utilizată.

Abordare terapeutică

În cazul supradozajului acut, semnificativ, evacuarea conținutului gastric se poate efectua prin lavaj gastric sau prin inducerea vărsăturilor. Nu există antidot specific pentru supradozajul cu piracetam. Tratamentul în caz de supradozaj este simptomatic și poate include hemodializă. În cazul piracetamului, eficiența dializei este de 50 - 60%.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, psihostimulante, medicamente utilizate în ADHD și nootrope, alte psihostimulante și nootrope, codul ATC: N06BX03.

Substanța activă, piracetam, este o pirolidonă (2-oxo-1-pirolidin-acetamidă), un derivat ciclic al acidului gama-aminobutiric (GABA).

Mecanismul de acțiune al piracetamului nu este pe deplin cunoscut. Piracetamul exercită efecte hemoreologice prin acțiunea asupra trombocitelor, eritrocitelor și asupra peretelui vascular, prin creșterea capacității de deformare a hematiilor, prin scăderea agregării, a adeziunii eritrocitare la pereții vaselor și inhibarea vasospasmului capilar.

Efecte asupra hematiilor

La pacienții cu anemie cu celule în seceră, piracetamul îmbunătățește capacitatea de deformare a membranei eritrocitare, scade vâscozitatea sângelui, previne formarea de agregate (rulouri) eritrocitare.

Efecte asupra trombocitelor

În cadrul studiilor deschise, la voluntari sănătoși și la pacienții cu sindrom Raynaud, doze treptat crescute de piracetam de până la 12g au fost asociate cu o reducere dependentă de doză a funcțiilor plachetare, comparativ cu valorile obținute înaintea terapiei (teste de agregare induse de ADP, collagen, epinefrină și eliberarea β TG), fără modificarea semnificativă a numărului de trombocite. În aceste studii, piracetamul a determinat prelungirea timpului de sângerare.

Efecte asupra vaselor de sânge

În studiile pe animale, piracetamul a inhibat vasospasmul și a contracarat efectele diferiților agenți spasmogeni. Nu are efect vasodilatator, nu induce fenomen de "furt", nu reduce fluxul arterial cerebral și nu are efect hipotensor.

La voluntarii sănătoși, piracetamul a redus adeziunea eritrocitelor la endoteliul vascular și a prezentat de asemenea un efect direct de stimulare a sintezei prostaciclinoi în endoteliul sănătos.

Efecte asupra factorilor de coagulare

La voluntarii sănătoși, administrarea de piracetam în doze de până la 9,6 g reduce nivelul fibrinogenului și a factorilor von Willebrand (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW) cu 30 până la 40 % și crește timpul de sângerare în comparație cu valorile obținute înainte de tratament.

La pacienții cu fenomen Raynaud primar sau secundar, în comparație cu valorile obținute înainte de tratament, administrarea piracetamului în doze de 8g pe zi, timp de 6 luni, a redus nivelul fibrinogenului și a

factorilor von Willebrand (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW) cu 30 - 40 %, a redus vâscozitatea plasmatică și a crescut timpul de sângerare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală, piracetamul este absorbit rapid și aproape complet din tractul gastrointestinal. Concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse în decurs de 1,5 ore de la administrare. Gradul de biodisponibilitate orală, evaluate din aria de sub curbă (ASC), este aproape de 100% pentru capsule, tablete și soluție. Nivelurile maxime și ASC sunt proporționale cu doza administrată. Volumul de distribuție al piracetamului este de 0,7 l / kg, iar timpul de înjumătățire plasmatică este de 5 ore la bărbații tineri adulți. Piracetam traversează bariera hemato-encefalică și bariera placentară și difuzează prin membranele utilizate în dializa renală. Până în prezent, nici un metabolit al piracetamului nu a fost găsit. Piracetamul este excretat aproape complet în urină, fracțiunea din doza excretată în urină este independentă de doza administrată. Valorile timpului de înjumătățire sunt în concordanță cu cele calculate din datele plasmă/sânge. Clearance-ul piracetamului depinde de clearance-ul creatininei și ar fi de așteptat să se diminueze în insuficiența renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

La șoareci, DL50 s-a obținut la doze unice de piracetam de 26 g/kg, însă pentru șobolani nu au fost atinse DL. La câini, după administrarea unei doze unice de 10 g/kg, semnele clinice au fost ușoare și nu s-a înregistrat mortalitate.

Tratamentul oral repetat timp de până la 1 an la câini (10 g/kg) și, respectiv, de până la 6 luni la șobolani (2 g/kg) a fost foarte bine tolerat: nu s-a observat nicio toxicitate asupra organelor țintă și nici semne de toxicitate (ireversibilă) nu au fost evidențiate în mod clar.

La om, nivelul dozelor sigure reprezintă un multiplu de doză zilnică maximă intenționată de 0,4 g/kg.

În ceea ce privește expunerea (C_{max}), nivelul de siguranță obținut la șobolan și câine reprezintă de 8 ori și respectiv, de 50 de ori, nivelul terapeutic maxim uman. ASC obținute la aceleași animale au fost un multiplu al nivelului ASC la om, la doza zilnică maximă.

Singura modificare observată, care ar putea fi eventual atribuită tratamentului cronic la șobolani masculi, dar nu și la femele, a fost o creștere a incidenței a glomerulonefrozei progresive asupra animalelor de control, la doze zilnice de 2,4 g/kg, administrate timp de 112 săptămâni.

Deși piracetamul traversează placenta în circulația fetală, nu au fost observate efecte teratogene la doze zilnice de până la 4,8 g/kg corp (șoareci, șobolani) și 2,7 g/kg (iepuri). Mai mult, piracetamul nu afectează nici fertilitatea și nici dezvoltarea peri- sau postnatală la doze zilnice de până la 2,7 g/kg corp.

Piracetamul s-a dovedit a fi lipsit de orice activitate mutagenă sau clastogenă și nu prezintă niciun risc genotoxic sau carcinogen la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat spray-dried
Povidonă K 30
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidon de porumb
Stearat de magneziu
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 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 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Laropharm S.R.L.

Șoseaua Alexandriei nr. 145 A, Bragadiru, județul Ilfov, România

Tel/Fax: +4 021 369 32 02/03/06

e-mail: contact@laropharm.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8934/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2017

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.