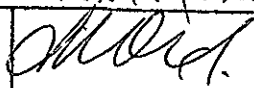


2/11/2006

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12440/23.01.06	
689/31.01-06	

1

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

NOOTROPIL® 800 mg

1. Търговско име на лекарствения продукт

NOOTROPIL® /Ноотропил/
NOOTROPIL® (piracetam) 800 mg филмирани таблетки

2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка NOOTROPIL® 800 mg съдържа 800 mg piracetam.
За помощните вещества виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

NOOTROPIL® 800 mg филмирани таблетки: бели, продълговати, филмирани таблетки с делителна черта, маркирани с N/N

4. Клинични данни:

4.1. 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 cerebrovasкулярни 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 психичен произход.

Деца:

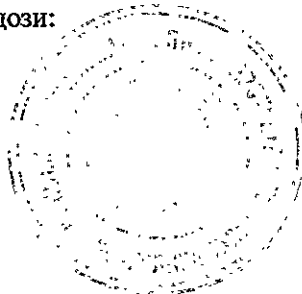
- Лечение на дислексия в комбинация с подходящи мерки, като говорна терапия

4.2. Дозировка и начин на употреба

При перорална употреба NOOTROPIL® може да се приема с или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с течност.

Препоръчва се дневната доза да се приема разделена на 2 до 4 отделни дози.

В зависимост от индикациите са определени следните дневни дози:



Симптоматично лечение на психо-органични синдроми

Препоръчаната дневна доза варира от 2,4 g до 4,8 g, разделени на 2 или 3 отделни дози.

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

В подострия стадии и при хроничните форми (вече установени най-малко след 15 дни) дневната доза варира от 4,8 до 6 g .

Лечение на миоклонус с кортикален произход

Трябва да се започне с 7,2 g дневно, да се увеличава с 4,8 g дневно на всеки 3 до 4 дни до максимум 24 g дневно, като дневната доза се разпредели на 2 или 3 приема.

Лечението с други антимиоклонични лекарства трябва да се провежда при същата дозировка. В зависимост от постигнатия клиничен резултат, ако е възможно дозировката на други такива лекарства трябва да се намали.

След започване на лечението с piracetam, то трябва да продължи докато персистира основното церебрално заболяване.

При пациенти с остър епизод, след време може да се наблюдава спонтанна еволюция и 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 3 или 4 дни при Lance and Adams syndrome), с цел предотвратяване възможността за внезапно влошаване или нов пристъп.

Лечение на вертиго

Препоръчаната дневна доза варира от 2,4 g до 4,8 g, разделена на 2 или 3 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

Промяна на дозировката при пациенти в напреднала възраст

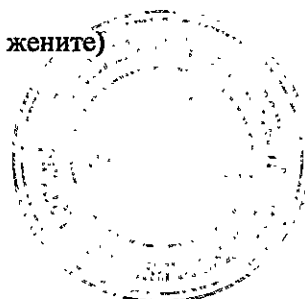
Препоръчва се промяна на дозата при пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция (Виж по-долу “Промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане”)

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

Промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. При необходимост използвайте приложената по-долу таблица за корекция на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се определи креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLcr). CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (кг)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ при жените})$$



Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и честота на прилагане
Нормална	> 80	обичайната дн. доза, разделена на 2 до 4 приема
Лека	50-79	2/3 от обичайната дн. доза, на 2 или 3 приема
Умерена	30-49	1/3 от обичайната дн. доза, на 2 приема
Тежка	< 30	1/6 от обичайната дн. доза, приета наведнъж
Пациенти в краен стадий на нарушение	-	противопоказно

Промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти само с чернодробно увреждане не се изисква промяна на дозата. Такава промяна се препоръчва при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане. (Виж "Промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане" по-горе).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към пирацетам или други пиролидонові 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.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Поради ефекта на пирацетам върху тромбоцитната агрегация (виж т. 5.1 Фармакодинамични свойства) е необходимо внимание при пациенти с нарушения в хемостазата, големи хирургични интервенции или тежка хеморагия.

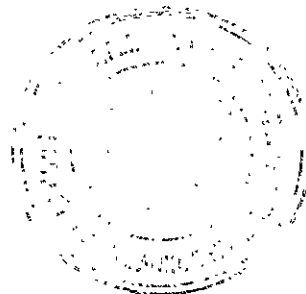
Пирацетам се елиминира през бъбреците, поради това е необходимо специално внимание в случаи на бъбречна недостатъчност. (виж т. 4.2.)

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

При пациенти с миоклонус трябва да се избягва рязкото прекъсване на лечението, тъй като това може да доведе до внезапно влошаване или нов пристъп.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

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



Публикуваните резултати от двойно-сляпо проучване при пациенти с тежка хронична венозна тромбоза показват, че пирасетам 9.6 g/d не променя необходимата за достигане на INR 2.5 до 3.5 доза аценокумарол, но сравнено с ефекта само на аценокумарол, прибавянето на пирасетам 9.6 g/d води до значително намаляване на 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 пирасетам 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 $\mu\text{g/ml}$. Ето защо не се очакват метаболитни взаимодействия на пирасетам с други лекарства. 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 $\mu\text{g/ml}$.

Дневна доза от 20 g пирасетам 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 пирасетам, както и нивата на алкохола не се променят при 1.6 g перорална доза пирасетам.

4.6.Бременност и кърмене

Проучванията върху бременността, развитието на плода, раждането и пост-наталното развитие при животни не са показали пряко или косвено вредно въздействие.

Няма данни относно употребата на пирасетам при бременни. Пирасетам преминава плацентарната бариера. Нивата у новородени са приблизително 70% до 90% от тези у майката. Пирасетам не трябва да се прилага по време на бременност, освен при абсолютна необходимост.

Пирасетам се отделя в човешката кърма. Следователно употребата му трябва да се избягва по време на кърмене или кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с пирасетам.

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. Клинични проучвания

Двойно-сляпи плацебо-контролирани клинични или фармакологични проучвания са предоставили данните за безопасност (взети от UCB Documentation Data Bank June 1997), включващи повече от 3000 пациенти, приемали пирасетам, 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, метаболитни и хранителни нарушения, общи нарушения.

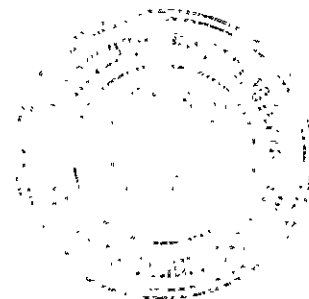
Със статистически значима по-висока честота в сравнение с плацебо са били докладвани следните нежелани лекарствени реакции при лечение с пирацетам. Честота е представена при лечение на пациенти с пирацетам (n=3017) в сравнение с плацебо (n=2850)

СЗО System Organ Classes:	Чести лекарствени реакции (>1%, ≤0%)	Редки лекарствени реакции (>0,1%, ≤%)
нарушения на централната и периферна нервна система	Хиперкинезия (1,72 % спрямо 0,42%)	
метаболитни и хранителни нарушения	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 %)

В. Пост-маркетингови наблюдения

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

- Слухови и лабиринтни нарушения:
вертиго
- Гастро-интестинални нарушения:
коремни болки, диария, гадене, повръщане
- Нарушения на имунната система:
анафилактична реакция, свръхчувствителност
- Нарушения на нервната система:
атакия, нарушаване на равновесието, влошаване на епилепсията, главоболие, безсъние, сънливост
- Психични нарушения:
възбуда, тревожност, обърканост, халюцинации.
- Кожа и кожни придатъци:



ангионевротичен едем, дерматити, 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 дневно пирацетам, което 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 пирацетам. Лечението при предозиране е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефективността на отделяне на пирацетама при диализа е 50 до 60%.

5. Фармакологични данни:

5.1.Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ноотропни, АТС код: N06BX03. Активната съставка пирацетам е пиролidon (2-охо-putrolidine-acetamide), циклично производно на гама-аминомаслената киселина (GABA).

Наличните данни предполагат, че основния механизъм на действие на пирацетам не е нито клетъчно, нито органоспецифичен. Пирацетам се свързва физически в зависимост от дозата с полярната глава (част) на фосфолипидната мембрана, като предизвиква възстановяване на ламеларната структура на мембраната, характеризиращо се с образуване на подвижен лекарство-фосфолипид 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.

На ниво неврони пирацетам проявява своята мембранна активност по различни пътища. При животните, пирацетам увеличава разнообразието от 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 концентрация са засилени, както при нормалните субекти, така и при състояния на недостатъчност, без проява на седативни и психостимулиращи ефекти.

Пирацетам подобрява и възстановява познавателните способности при животни и хора след различни церебрални увреждания като хипоксия, интоксикации и електроконвулсивна терапия.



Той предпазва срещу предизвиканите от хипоксия промени в мозъчната функция, оценени чрез енцефалография (ЕЕГ) и психометрични изследвания.

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

- Ефекти върху еритроцитите:

При пациенти със сърповидноклетъчна анемия, пирацетам подобрява флексабилитета на еритроцитната мембрана, намалява вискозитета на кръвта и предпазва от образуване на формации.

- Ефекти върху тромбоцитите:

В открито проучване при здрави доброволци и пациенти с феномена на Raynaud, увеличаването на дозата на пирацетам до 12 g е било свързано с дозо-зависимо редуциране на тромбоцитните функции в сравнение с показателите преди лечението (тест за индукция на агрегацията от ADP, колаген, епинефрин и освобождаване на β TG), 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 вазоспазма и противодейства на ефекта на множество спазмогенни средства. Той няма вазодилатативно действие и не предизвиква феномена на "откраждане", нито хипотензивен ефект.

При здрави доброволци, пирацетам намалява адхезията на еритроцитите към ендотела и притежава директен стимулиращ ефект върху синтеза на простаглицлините 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 : C; VIII R : AG; VIII R : vW) с 30 до 40% и увеличава времето на кървене.

При пациенти както с първичен, така и с 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 : C; VIII R : AG; VIII R : vW) с 30 до 40%, намалява плазменния вискозитет и увеличава времето на кървене.

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

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил на пирацетам е линеен и независещ от времето с ниска вътрешна вариационност за широк дозов диапазон. Това е в съответствие с високата пермеабилност и разтворимост, както и минималния метаболизъм на пирацетам. Плазменното време на полу-елиминация на пирацетам е 5 часа. То е еднакво при възрастни доброволци и пациенти. То е удължено при лица 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

След перорално приложение пирацетам се резорбира бързо и в голяма степен. При здрави лица пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Абсолютната бионаличност на пирацетам при пероралната форма е почти 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 прилагане 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 полуелиминиране е около 8.5 часа. При животни най-високи мозъчни концентрации са установени в церебралния кортекс (фронтален, париетален и окципитален дял), в кортекса на мозъка и базалните ганглии. Пирацетам дифундира 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 полу-елиминиране при анурични пациенти и високото му съдържание в урината.

Елиминиране

Елиминационния полу-живот на пирацетам е около 5 часа, както след интравенозно, така и след перорално приложение. Общия клирънс е 80-90 ml/min. Главния път на отделяне е чрез урината и е около 80 до 100% от приетата доза. Отделянето на пирацетам става чрез гломерулна филтрация.

Линейност

Фармакокинетиката на пирацетам е линейна при дози от 0.8 до 12 g. Времето на полу-елиминиране и клирънс 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. Проучване, включващо представители на бялата и азиатска 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 при отделните раси не се очакват.



Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст времето на полу-елиминиране на пирацетам е увеличено и това е свързано с намалената бъбречна функция при тази група пациенти (виж т. 4.2.)

Дена

Не са правени фармакокинетични проучвания при деца.

Бъбречно увреждане

Клирънс на пирацетам е в съответствие с креатининовия клирънс. Ето защо при пациенти с нарушена бъбречна функция се препоръчва промяна на дозата в зависимост от креатининовия клирънс (виж т. 4.2). При анурични пациенти в краен стадий на бъбречно увреждане, времето на полу-елиминиране на пирацетам е удължено до 59 часа. По време на типична 4 часова диализа се отделят 50 до 60% от пирацетам.

Чернодробно увреждане

Не е проучвано 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 единични перорални дози от 10g/kg при мишки, плъхове и кучета не показват необратима токсичност. При изследване на хронична токсичност, след повтарящи се дози при мишки (до 4.8 g/kg/day) и плъхове (до 2.4 g/kg/day) не е установена специфична органна токсичност. Леко въздействие върху гастроинтестиналния тракт (повръщане, промяна в консистенцията на изпражненията, повишена консумация на вода) е наблюдавано при перорално приемане на пирацетам от кучета в продължение на 1 година при увеличаване на дозата от 1 до 10 g/kg/day. Сравнено с това, интравенозното прилагане до 1 g/kg/day за 4-5 седмици на плъхове и кучета не води до токсичност.

In vitro и *In vivo* проучванията не показват генотоксичен и канцерогенен потенциал.

6. Фармацевтични данни:**6.1 Списък на помощните вещества**

NOOTROPIL® 800 mg film-coated tablet:

Core (current formulation):

Macrogol 6000 – Colloidal anhydrous silica. - Magnesium stearate - Sodium croscarmellose

White film-coating:

Hydroxypropylmethylcellulose -Titanium dioxide (E171) - Macrogol 400 - Macrogol 6000.

6.2. Физико-химични несъвместимости

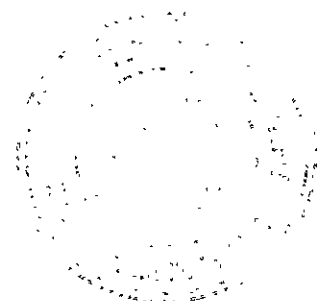
Не са известни.

Piracetam е съвместим със следните разтвори:

Glucose 5 %, 10 %, 20 %

Fructose 5%, 10 %, 20 %

Sodium chloride 0.9 %



Dextran 40 (10 % in a 0.9 % NaCl solution)
Ringer
Mannitol 20%
HES solution (Hydroxy Ethyl Starch) 6 % and 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

4 години:

NOOTROPIL® 800 mg филмирани таблетки x 30 x 60

6.4. Специални условия за съхранение

Не се изискват.

6.5 Данни за опаковката

Филмирани таблетки: PVC/алуминий блистерни ленти.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки при употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

UCB S.A.
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels – Belgium

7.1.Име и адрес на производителя:

UCB S.A. Pharma Sector
Chemin du Foriest, B-1420 Braine-L'Alleud - Belgium

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ:

Ноотропил 800 mg филмирани таблетки - 20000132/05.06.2000

9. Дата на първо разрешаване на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

19 април 1971

10. Дата на (частична) актуализация на текста май 2003г.

