

ИЗДАВАЩА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Листовка - Приложение 2
Към Рег. № ..... 2605216
Разрешение № ..... 18858, 19. 07. 2012
Одобрение № .....

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PYRAMINOL 800 mg film-coated tablets  
ПИРАМИНОЛ 800 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от двете страни, бели до почти бели на цвят, без мириз.

## 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 кортикален миоклонус, самостоятелно или в комбинация с други антikonвулсанти.
- 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 съчетание 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:

#### Възрастни

*Симптоматично лечение на на психо-органичен синдром*

Препоръчваната дневна доза варира от 2,4 g до 4,8 g, разделена на 2 или 3 приема.

*Лечение на миоклонус с кортикален произход*

Дневната доза трябва да започне със 7,2 g и да се увеличава с 4,8 g на всеки три или четири дни до максимум от 24 g, разпределена на 2 или 3 приема. Лечението с другите противомиоклонични лекарствени продукти трябва да се запази в същата доза. В зависимост от постигнатия клиничен резултат, ако е възможно, дозировката на другите подобни лекарства трябва да се намали.



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

При пациенти с остръ 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 and 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 2 или 3 приема.

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

Препоръчваната дневна доза за профилактика е 160 mg/kg перорално, разделена на 4 приема.

Препоръчваната дневна доза за ремисия е 300 mg/kg интравенозно, разделена на 4 приема (използват се формите за интравенозно и инфузионно приложение).

Доза, по-ниска от 160 mg/kg или нередовен прием може 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.

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

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

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

#### Пациенти в старческа възраст

Адаптиране на дозата се препоръчва при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (виж по-долу „Промяна на дозата при 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:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{възраст (години)}] \times \text{теглото (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}}$$

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,



Краен стадий на бъбречна недостатъчност	--	единократно противопоказано
---	----	--------------------------------

#### Пациенти с чернодробно увреждане

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

#### Начин на приложение

Прилага се перорално, като таблетките се приемат цели преди или по време на хранене с течност. Препоръчва се дневната доза да се раздели на 2 до 4 приема.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество пирацетам или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Церебрална хеморагия;
- Хорея на Хънтингтон;
- Бъбречно увреждане в краен стадий.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Ефекти върху тромбоцитната агрегация

Поради ефекта на пирацетам върху тромбоцитната агрегация (вж. точка 5.1), е необходимо внимание при пациенти със съществени нарушения на хемостазата, след големи хирургични интервенции или с тежки кръвоизливи, пациенти с риск от кървене, като например stomashno-чревна язва, пациенти с анамнеза за хеморагичен инсулт, след дентална хирургия, както и пациенти, приемащи лекарства като антикоагуланти или тромбоцитни антиагреганти, включително ниска доза на ацетилсалцилкова киселина.

##### Бъбречна недостатъчност

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

##### Старческа възраст

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

##### 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-клетъчна криза доза, по-ниска от 160 mg/kg или нередовен прием, е възможно да доведе до подновяване на кризата.

##### Предупреждения, свързани с помощните вещества

Лекарственият продукт съдържа като помощно вещество лактоза (във филмовото покритие). Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да го приемат.

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

##### Хормони на щитовидната жлеза



Едновременното приложение на пирацетам с тиреоидни хормони (T3, T4) в единични случаи може да предизвика обърканост, раздразнителност и смущения в съня.

#### Аценокумарол

Публикувани са резултати от единично сляпо проучване при пациенти с тежка хронична венозна тромбоза, които 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  $\beta$ -тромбоглобулин, нивата на фибриноген и факторите на Willenbrand (VIII: C; 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 в урината в непроменен вид.

*In vitro* пирацетам не инхибира изоформите на главния човешки чернодробен комплекс цитохром P450 при концентрации 142, 426 и 1422  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Ето защо не се очакват метаболитни взаимодействия на пирацетам с други лекарства.

#### Антиепилептични лекарства

Не са установени неблагоприятни взаимодействия с антиепилептични лекарствени продукти. Дневна доза от 20 g пирацетам повече от 4 седмици не променя пика и серумните нива на антиепилептичните лекарства (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и валпроат) при пациенти с епилепсия, приемащи постоянни дози.

#### Алкохол

Едновременноят 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**

#### Бременност

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

#### Кърмене

Пирацетам се отделя в човешката кърма, поради което трябва да се избягва 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 има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

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

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### a) Обобщение на профила

Наличните данни за безопасност са получени от двойно-слепи плацебо-контролирани клинични или фармакологични проучвания, включващи повече от 3 000 пациенти, приемали пирацетам,



независимо от показанията, начина на дозиране, дневната доза или популационните характеристики (данные са взети от UCB DDB от юни 1997 г.).

#### **б) Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органи класове на MedDRA-база данни и по честота по следния начин: 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), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### 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;

*Редки:* 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 на ухoto и лабиринта

*С неизвестна честота:* вертиго.

##### Съдови нарушения

*Редки:* тромбофлебити, хипотония.

##### Стомашно-чревни нарушения

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

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*С неизвестна честота:* ангионевротичен оток, дерматит, пруритус, уртикария.

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

*Нечести:* астения.

##### Изследвания

*Чести:* повишаване на теглото.

#### **4.9 Предозиране**

##### Симптоми

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

Най-голямото съобщено предозиране е след приемане на 75 g пирацетам. Пирацетам е практически нетоксичен.

##### Мерки при предозиране

След остро, значително предозиране, е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. При влошаване на състоянието се провежда симптоматично лечение и форсиране на диурезата. Няма специфичен антидот. Пирацетам може да се отдели чрез хемодиализа. Ефективността на отделяне на пирацетам при диализа е от 50 до 60%.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фамакотерапевтична група: Ноотропни средства, ATC код: N06BX 03



Активното вещество пирацетам е пиролидон, циклично производно на гама-аминомаслената киселина (GABA).

Пирацетам се свързва физически, в зависимост от дозата, с полярната глава на фосфолипидната мембрана, като предизвика възстановяване на ламеларната структура на мембранията, характеризиращо се с образуване на подвижен лекарствено-фосфолипиден комплекс. Това обяснява подобряването на мембранныта устойчивост, възможността на мембраниите и трансмембрани протеини да поддържат и възстановяват триизмерната структура или да проявяват техния ефект.

Пирацетам има невронален и васкуларен ефект.

#### Невронален ефект

На ниво неврони пирацетам проявява своята мембрания активност по различни пътища. При животни и хора функциите, включени в познавателните процеси, като обучение, памет, внимание и съзнание, се подобряват както при нормалните индивиди, така и при състояния на недостатъчност, без да се проявяват седативни или психостимулиращи ефекти. Пирацетам запазва и възстановява познавателните способности при животни и хора след различни увреждания на главния мозък, като хипоксия, интоксикации и електроконвулсивна терапия, което е оценено посредством енцефалография и психометрични изследвания.

#### Васкуларен ефект

Хемореологичният ефект на пирацетам се проявява върху тромбоцитите, 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 мембра, 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 дозозависимо намаление на функциите на тромбоцитите, в сравнение със стойностите преди лечението (агрегацията, индуцирана от ADP, колаген, еpinefrin и освобождаване на  $\beta$ TG), без значителна промяна в броя на тромбоцитите. В тези проучвания пирацетам удължава времето на кървене.

#### *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 Willenbrand (VIII: C; VIII R: vW: AG; VIII R: vW) с 30 до 40%, и увеличава времето на кървене. При пациенти с първичен или вторичен феномен на Raynaud, сравнени със стойностите преди лечението, пирацетам 8 g/d в продължение на 6 месеца намалява плазмените нива на фибриногена и факторите на Willenbrand (VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW (RCF)) с 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 2 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 вътрениндивидуална вариабилност за широк дозов диапазон. Това е в съответствие с високия пермебиалитет, високата разтворимост и минималният метаболизъм 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: след перорално приложение пирацетам се абсорбира бързо и пълно (почти 100% от приетата доза). При здрави лица абсолютната бионаличност на пирацетам при пероралната форма е близка до 100%. Храната не оказва ефект върху степента на абсорбция на пирацетам, но намалява  $C_{max}$  със 17% и увеличава  $t_{max}$  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, 3 пъти дневно приложение на доза от 3,2 g.

Разпределение: не се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение на пирацетам е 0,6 l/kg. Разпределя се във всички тъкани и органи, с изключение на мастната тъкан. Преминава през кръвно-мозъчната бариера и е измерен в цереброспиналната течност след интравенозно приложение. Избирателно се натрупва в церебралния кортекс, кортекса на малкия мозък и базалните ганглии. Преминава плацентарната бариера и през мембрани на отделни еритроцити.

Биотрансформация: не се метаболизира в човешкото тяло и не са установени метаболити на пирацетам. Липсата 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. Главният път на екскреция е чрез урината и е около 80 до 100% от приетата доза. Отделя се чрез гломерулна филтрация.

#### Линейност:

Фармакокинетиката на пирацетам е линейна при дози от 0,8 до 12 g. Времето на полуживот и клирънсът не се променят в зависимост от дозата и продължителността на лечението.

#### Фармакокинетика при различен пол

В прочване за биоеквивалентност при доза 2,5 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.

#### Фармакокинетика при различна 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.

#### Фармакокинетика при 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).

#### Фармакокинетика при деца

При тези групи пациенти не са провеждани фармакокинетични проучвания.

#### Фармакокинетика при пациенти с бъбречно увреждане

Клирънсът на пирацетам корелира с креатининовия клирънс. Препоръчва се промяна на дозата в зависимост от креатининовия клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). При анурични пациенти времето на полуживот на пирацетам е удължено до 59 часа.

#### Фармакокинетика при пациенти с чернодробно увреждане

Не е проучвано влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на пирацетам.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност



Предклиничните данни показват, че пирацетам има нисък токсичен потенциал. LD<sub>50</sub> при перорално приложение на плъхове е над 10 g/kg. Хронична 30-дневна токсичност е изследвана върху бели плъхове порода *Wistar*, третирани с дози 2,4 g/kg и върху кучета порода *Beagle*, третирани интравенозно с дози 1 g/kg за 15-дневен период. Резултатите от проведените клинико-лабораторни и хистологични проучвания не установяват специфична органна токсичност. *In vitro* и *in vivo* проучванията не установяват генотоксичен или канцерогенен потенциал.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Коповидон  
кроскармелоза натрий  
магнезиев стеарат  
силициев диоксид, колоиден безводен  
Филмово покритие – опадрай бял (хипромелоза, титанов диоксид, лактоза моногидрат, макрогол 3000, триацетин).

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, на сухо и защитено от светлина място, при температура под 25°C.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 филмирани таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; по 2 или 6 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД  
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050116

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



18.05.2010

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май 2012

