

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пирацетам Адифарм 200 mg/ml инжекционен разтвор
Piracetam Adipharm 200 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 200 mg пирацетам (piracetam).
Всяка ампула от 5 ml инжекционен разтвор съдържа 1000 mg пирацетам (piracetam).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни:

- Лечение на кортикален миоклонус (внезапни неволеви мускулни съкращения), като самостоятелно лечение или в комбинация;
- Лечение на вертиго (световъртеж и шум в ушите) и свързаните с него нарушения на равновесието, с изключение на замаяност от вазомоторен или психичен произход;
- Симптоматично лечение на психо-органичен синдром с прояви на липса на мотивация или нарушение на вниманието и паметта;

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчителната доза е:

Симптоматично лечение на психо-органични синдроми (влошаване на умствената дейност)

Прилагат се дневни дози от 2,4 g до 4,8 g, разделени на 2-3 приема.

Лечение на миоклонус (внезапни неволеви мускулни съкращения)

Препоръчваната дневна доза е 7,2 g като се увеличава с 4,8 g през 3-4 дни до максимум 24 g. Дозите се разделят на два или три приема дневно. Другите лекарства за лечение на миоклонус трябва да се прилагат в обичайните им дози.

Лечение на вертиго

Препоръчваната доза е 2,4-4,8 g дневно, разделена на 2-3 приема.

Лечение на последствия от исхемични мозъчно-съдови инциденти, по специално афазия

При подостри и хронични форми (траещи повече от 15 дни) препоръчваната доза за дневен прием е 4,8-6 g.

Лечение на дислексия с говорна терапия при деца от 8 до 13 години

Препоръчваната дневна доза при деца над 8 години и юноши е около 3,2 g, разделена на 3 приема.

Профилактика на сърповидно-клетъчна криза

За профилактика препоръчваната дневна доза е 160 mg/kg перорално. Дневната доза се разделя на 4 приема. При прилагане на по-ниска доза или нередовен прием кризата може да се поднови.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160299
Разрешение №	4-35790 / 28-09-2015
Изобретение №	/



Пирацетам Адифарм може да се прилага при деца над 3 години, като се спазват препоръваните дневни дози (mg/kg) и режим на приложение.

Лечение при пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст с нарушения в бъбречната функция се препоръчва намаление на дневната доза. При продължително лечение на пациенти в старческа възраст се изисква редовен контрол на креатининовия клирънс с цел адаптиране на дозата, когато е необходимо.

Пациенти с бъбречна недостатъчност или бъбречно увреждане

Препоръчаната дневна доза е индивидуална в зависимост от бъбречната функция. Определянето на дозата става с помощта на таблицата представена по-долу. Използвайте приложената формула, за да определите креатининовия клирънс (CLcr) като използвате данните за серумния креатинин.

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

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и режим на дозиране
Нормална	≥ 80	Препоръчаната дневна доза, 2 до 4 приема
Лека	50 - 79	2/3 от препоръчаната дневна доза, 2 или 3 приема
Умерена	30 - 49	1/3 от препоръчаната дневна доза, 2 приема
Тежка	< 30	1/6 от препоръчаната дневна доза, еднократно
Пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност		Лечението е противопоказано

Интервала от време между отделните приеми не трябва да е по-кратък от 8 часа.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата, ако пациента е само с чернодробно увреждане. Адаптирането на дозата се налага само в случай, че освен чернодробно се наблюдава и бъбречно увреждане (вж. "Пациенти с бъбречна недостатъчност или бъбречно увреждане").

Начин на приложение

Лекарствения продукт се прилага по лекарско предписание.

Прилага се бавно интравенозно. Препоръчва се дневната доза да се приема на 2-3 равни приема.

Когато се прилага като концентрат за инфузия се препоръчва дневната доза да се прилага като продължителна инфузия за 24 часа.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към пирацетам и други пиролидонови производни или към някои от помощните вещества;
- При пациенти в краен стадий на бъбречно увреждане;
- При пациенти с церебрална хеморагия;
- При пациенти с хорея на Хънтингтън;

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху тромбоцитната антиагрегация: (вж. точка 5.1 Фармакодинамични свойства)
Препоръчва се продукта да се приема с повишено внимание от пациенти с риск от кървене (стомашно-чревна язва), от пациенти с тежък кръвоизлив или пациенти след тежки хирургически интервенции, включително дентална хирургия, при пациенти с нарушения на



хемостазата, пациенти страдащи от хеморагия както и такива приемащи тромбоцитни антиагреганти, включително ниски дози ацетилсалицилова киселина.

В случаи на бъбречна недостатъчност е необходимо специално внимание, тъй като пирацетам се елиминира през бъбреците (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение). При продължително лечение на пациенти в старческа възраст се изисква редовен контрол на креатининовия клирънс с цел адаптиране на дозата, ако е необходимо (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

При пациенти с миоклонус не се препоръчва рязко спиране на лечението, тъй като може да предизвика внезапно влошаване на състоянието.

При пациенти страдащи от епилепсия пирацетам повишава риска от възникване на пристъпи.

В случаи на вазо-оклузивна криза при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, дневна доза по-ниска от 160 mg/kg или нередовен прием, може да доведе до нова криза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При единични случаи на едновременна употреба на пирацетам с тироиден екстракт – T₃ и T₄ е наблюдавана поява на смущение в съня и раздразнителност.

Въпреки известните ефекти на пирацетам върху тромбоцитната агрегация, няма данни за повлияване действието на лекарства от групата на антикоагулантите. Прибавянето на пирацетам 9,6 g/d не променя необходимата за достигане на INR 2,5 до 3,5 доза аценокумарол, но води до намаляване на тромбоцитната агрегация, освобождаване на β-тромбоглобулин, нивата на фибриногена, 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 около 90% от дозата на пирацетам се елиминира чрез урината в непроменен вид.

In vitro пирацетам не инхибира изоформите на главния човешки чернодробен комплекс цитохром P450 при концентрации от 142, 426 и 1422 µg/ml. При концентрация от 1422 µg/ml е наблюдаван малък инхибиторен ефект, но въпреки това Ki стойностите за инхибиране трябва значително да надвишават 1422 µg/ml, поради което не се очакват метаболитни взаимодействия на пирацетам с други лекарства.

При пациенти с епилепсия, приемащи постоянни дози дневната доза от 20 g пирацетам в продължение на повече от 4 седмици не води до промяна в стойностите на максималните плазмени концентрации на някои антиепилептични лекарства (карбамазепин, клоназепам, фенитоин, фенобарбитон, валпроева киселина).

Едновременния прием на лекарствения продукт с алкохол не води до промяна в стойностите на пирацетам, както и при доза от 1,6 g пирацетам също не се променя концентрацията на алкохола.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Изследвания при животни не показват пряко или непряко вредно влияние върху бременността, развитието на плода, раждането или постнаталното развитие.

Пирацетам преминава плацентарната бариера, като усвояването на пирацетам от новородените е около 70-90 % от това на майката. Липсват достатъчно данни при бременни жени, което налага да се избягва лечение с пирацетам, освен ако не е крайно наложително.

Пирацетам се отделя в майчината кърма. Лекарството не трябва да се приема в периода на кърмене или трябва да се преустанови кърменето по време на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При прием на дневна доза от 1,6-15 g, трябва да се обърне внимание върху риска от хиперкинезия, нервност, потиснатост и (сомнолентност) сънливост. При шофиране или лица работещи с машини, лекарствения продукт трябва да се прилага с внимание.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Данните за безопасност от клинични и фармакоклинични проучвания, включват повече от 3000 пациенти приемали пирацетам, независимо от показанията, лекарствената форма и дневната доза.

Списък на нежеланите лекарствени реакции

Данните за безопасност са предоставени от двойно-слепи плацебо-контролирани клинични или фармакологични проучвания (взети са от UCB Documentation Data Bank юни 1997 г.). Проучванията включват повече от 3000 пациенти, приемали пирацетам, независимо от показанията, начина на дозиране, дневната доза или популационните характеристики.

Нежеланите лекарствени реакции, установени в клиничните изпитвания са систематизирани, като са разделени по системо-органна класификация и по честота.

Честотата е определена, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Неизвестна честота: хеморагични нарушения

Нарушения на имунната система:

Неизвестна честота: свръхчувствителност, анафилактоидна реакция

Нарушения на нервната система:

Чести: хиперкинезия

Нечести: сомнолентност

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

Психични нарушения:

Чести: нервност

Нечести: депресия

Неизвестна честота: тревожност, обърканост, възбуда, халюцинации

Нарушения на ухото и лабиринта:

Неизвестна честота: вертиго

Стомашно-чревни нарушения:

Неизвестна честота: болка в корема и коремната област, диария, гадене, повръщане

Нарушение на кожата и подкожната тъкан:

Неизвестна честота: дерматит, ангионевротичен оток, пруритус, уртикария

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: астения

Изследвания:

Чести: нарушения в метаболизма

Рядко се съобщават случаи на болка в мястото на инжектиране, тромбофлебит и понижаване на кръвното налягане.



4.9 Предозиране

Симптоми:

Съобщен е един сериозен случай на предозиране с пирацетам – приета доза от 75 g перорално, съпроводена с кървава диария и коремни болки. Това вероятно се дължи на изключително високата доза сорбитол, съдържаща се в лекарствената форма.

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

Мерки при предозиране:

При остро, значително предозиране е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. Няма специфичен антидот. Пирацетам може да се отдели чрез хемодиализа като ефективността на отделяне е около 50-60 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ноотропни средства, АТС код: N06ВХ03.

Активното вещество пирацетам е пиролидон (2-охо -1- pyrrolidine-acetamide), циклично производно на гамааминомаслената киселина (GABA).

Според научните данни се предполага, че основния механизъм на действие на пирацетам не е клетъчно или органоспецифичен. В зависимост от дозата той се свързва физически с полярната част на фосфолипидната мембрана. Така възстановява ламеларната структура на мембраната, което се характеризира с образуване на подвижен лекарство-фосфолипид комплекс. Вероятно така се обяснява подобряването на мембранната устойчивост, възможността на мембранните и трансмембранни протеини да поддържат и възстановяват триизмерната структура или да проявяват техния ефект.

Пирацетам има невронален и васкуларен ефект.

Невронален ефект

Пирацетам улеснява и подобрява процесите на обучение и запаметяване. Улеснява цифровата и логическа памет, подобрява вниманието и концентрацията, без да проявява седативен и психостимулиращ ефект.

Подобрява и възстановява познавателните способности при животни и хора след церебрални увреждания като хипоксия, интоксикации (включително и алкохол) и електроконвулсивна терапия.

Васкуларен ефект

Пирацетам проявява своя хемореологичен ефект върху тромбоцитите и еритроцитите, като повишава пластичността на еритроцитите и намалява тромбоцитната агрегация.

- Ефекти върху еритроцитите

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

- Ефекти върху тромбоцитите

В направени изследвания на здрави доброволци и пациенти с болест на Кауцаид, увеличаването на дозата пирацетам до 12 g е свързано с дозо-зависимо намаляване на функциите на тромбоцитите в сравнение със стойностите преди лечението. При тези проучвания се удължава времето на кървене.

- Ефекти върху кръвоносните съдове



При изследвани животни, пирацетам подтиска вазоспазъма и противодейства на влиянието на спазмогенните вещества. Пирацетам няма хипотензивен ефект и съдоразширяващо действие, както не увеличава и не намалява кръвотока.

- Ефекти върху факторите на кръвосъсирването

В направени изследвания на здрави доброволци, сравнени със стойностите преди лечението, пирацетам до 9,6 g намалява плазмените нива на фибриногена и факторите на Willebrande (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW) с 30 до 40% и увеличава времето на кръвене. При пациенти с болест на Raynaud, сравнени със стойностите преди лечението, пирацетам до 8 g в продължение на 6 месеца намалява плазмените нива на фибриногена и факторите на Willebrande (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW) с 30 до 40%, като увеличава времето на кръвене.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичния профил на пирацетам е линеен и независещ от времето с ниска вътрешна вариабилност за широк дозов диапазон. Плазменото време на полуживот на пирацетам е 5 часа и се удължава при лица в старческа възраст (главно поради нарушен бъбречен клирънс) и такива с бъбречно увреждане. Постоянните плазмени концентрации се достигат до 3 дни от началото на приема.

Абсорбция

Пирацетам се абсорбира бързо и в голяма степен след перорално приложение. Пикови плазмени концентрации при здрави хора се достигат 1 час след приема. Абсолютната бионаличност на пероралната форма е почти 100%. Приема на храна не оказва ефект върху абсорбирането на пирацетам, но намалява C_{max} със 17% и увеличава t_{max} от 1 до 1,5 часа. След прием на единична доза от 3,2 g и многократно, три пъти дневно приложение, на доза от 3,2 g пиковите концентрации са съответно 84 µg/ml и 115 µg/ml.

Разпределение

Пирацетам не се свързва с плазмените протеини. Обема на разпределение е около 0,6 l/kg . Премахва кръвно-мозъчната бариера. След интравенозно приложение е измерен в цереброспиналната течност, където t_{max} достига приблизително 5 часа след приема, а времето на полуживот е около 8,5 часа. Дифундира във всички тъкани с изключение на мастната тъкан. Премахва плацентарната бариера и през мембраните на отделни еритроцити.

Метаболизъм

Пирацетам не се метаболизира в човешкия организъм. На това се дължи удълженото плазмено време на полуживот при анурични пациенти и високото му съдържание в урината.

Елиминиране

Плазменния полуживот на пирацетам е около 5 часа при интравенозно и перорално приложение, а общия телесен клирънс е 80-90 ml/min.

Елиминирането става главно 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 клирънса не се променят в зависимост от дозата и продължителността на лечението.

Характеристики на пациента

• Пол

При направено проучване за биеквивалентност с доза от 2,4 g, C_{max} и AUC са около 30% по високи при жените (N=6), в сравнение с мъжете (N=6). Стойностите на клирънса в зависимост от телесното тегло са сравними.

• Раса

Не са правени проучвания за влиянието на расата върху фармакокинетиката на пирацетам. Кръстосано сравняване при представители на бялата и азиатската раса показва, че



фармакокинетиката при пирацетам е сравнима при двете раси. Фармакокинетични различия не се очакват, тъй като пирацетам се елиминира главно през бъбреците, а между представителите на отделните раси не съществуват значителни различия по отношение на креатининовия клирънс.

- *Пациенти в старческа възраст*

Поради намалената бъбречна функция при тази група пациенти, времето на полуживот на пирацетам е увеличено (вж.точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

- *Деца*

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при деца.

- *Бъбречно увреждане*

При анурични пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, времето на полуживот на пирацетам е удължено до 59 часа. По време на диализна процедура фракционно се отделят по 50-60% пирацетам.

Препоръчва се промяна на дозата в зависимост от креатининовия клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (вж.точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

- *Чернодробно увреждане*

Фармакокинетични проучвания не са провеждани. Около 80 до 100% от приетата доза се отделя чрез урината в непроменен вид. Ето защо в случай на чернодробно увреждане, не се очаква значителен ефект върху отделянето на пирацетам.

5.3 Предклинични данни за безопасност

- *Остра токсичност*

Предклиничните данни показват, че пирацетам има нисък токсичен потенциал. Направени са проучвания при мишки, плъхове и кучета, с перорален прием от единична доза-10 g/ kg, които не показват необратима токсичност.

- *Хронична токсичност*

След прием на повтарящи се дози пирацетам, при мишки – до 4,8 g/ kg/ден и плъхове - до 2,4 g/ kg/ден, няма данни за проява на специфична органна токсичност.

При перорален прием на пирацетам от кучета в продължение на 1 година с увеличаване на дозата от 1 до 10 g/ kg/ден, са наблюдавани леки стомашно-чревни нарушения, като промяна в консистенцията на изпражненията, повръщане, повишена консумация на вода.

Интравенозното приложение до 1 g/ kg/ден за 4-5 седмици при плъхове и кучета не води до токсичност.

- *Генотоксичност и Канцерогенност*

In vitro и *in vivo* проучванията не установяват генотоксично или карциногенно действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

Пирацетам е съвместим със следните разтвори:



Glucose 5 %, 10 %, 20 % solution for infusion
Sodium chloride 0,9 % solution for infusion
Ringer solution for infusion
Mannitol 20 % solution for infusion
HES (Hydroxy Ethyl Starch) 6 % и 10 % solution for infusion

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

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

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лекарствения продукт е опакован в ампули от безцветно стъкло самочупещи се по 5 ml. 10 броя ампули в блистер от PVC фолио се опаковат в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АДИФАРМ ЕАД
бул. Симеоновско шосе № 130
София 1700, България

8. Номер на разрешението за употреба

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

10. Дата на актуализиране на текста

Юни 2016 г.

