

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	26010600
Разрешение №	19856 / 19.07.2012
Обречение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PYRAMINOL 200 mg/ml solution for injection
 ПИРАМИНОЛ 200 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 5 ml инжекционен разтвор съдържа активно вещество пирацетам (*piracetam*) 1 000 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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 кортикален миоклонус, самостоятелно или в комбинация с други антиконвулсанти.
- 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

Възрастни

Симптоматично лечение на психо-органичен синдром

Препоръчаната 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 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

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 перорално.

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 препоръчаните 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:

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

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	--	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 (виж по-горе „Промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане“).

Начин на приложение

Пирацетам може да се прилага мускулно, бавно венозно или в капкова инфузия.

При необходимост от парентерално приложение (например при затруднено преглъщане, безсъзнание), пирацетам се прилага в същите дневни дози като пероралната форма. Ампулите за интравенозно приложение се прилагат през няколко минути.

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 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 стомашно-чревна язва, пациенти с анамнеза за хеморагичен инсулт, след дентална хирургия, както и пациенти, приемащи лекарства като антикоагуланти или тромбоцитни антиагреганти, включително ниска доза ацетилсалицилова киселина.

Бъбречна недостатъчност

Пирацетам се елиминира през бъбреците, поради което е необходимо специално внимание в случаи на бъбречна недостатъчност

Старческа възраст

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

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий за 24 g пирацетам, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Хормони на щитовидната жлеза

Едновременното приложение на пирацетам с тиреоидни хормони (Т3, Т4) 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 пирасетам 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 пирасетам 9,6 g/d значително намалява тромбоцитната агрегация, освобождаването на β -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 пирасетам се отделя в урината в непроменен вид.

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

Антиепилептични лекарства

При едновременно приложение пирасетам може да потенцира действието на други психостимуланти и антидепресанти.

Приложен в комбинация с антипсихотици може да доведе до усилване на хиперкинезиите. Не са установени неблагоприятни взаимодействия с антиепилептични лекарствени продукти. Дневна доза от 20 g пирасетам 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

Едновременният 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

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на пирасетам 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). Премахва плацентарната бариера. Нивата у новородени са приблизително 70 до 90% от тези у майката.

Пирасетам не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Пирасетам 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 пирасетам. Трябва да се вземе решение дали да се спре лечението с пирасетам, 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

а) 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 (данните 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: анафилактична 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 ухото и лабиринта

С неизвестна честота: вертиго.

Съдови нарушения

Редки: тромбоза, 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 теллото.

4.9 Предозиране

Симптоми

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, АТС код: N06BX 03

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

Наличните данни предполагат, че основния механизъм на действие на пирацетам не е нито клетъчен, нито органоспецифичен. Пирацетам 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 лекарствено-фосфолипиден комплекс. Това 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

На ниво неврони пирацетам проявява своята мембранна 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 вазоспазм.

Ефекти върху еритроцитите:

При пациенти със сърповидно-клетъчна анемия пирацетам 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 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, епинефрин и освобождаване на β 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 плазменния 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 вътреиндивидуална вариабилност за широк дозов диапазон. Това е в съответствие с



високия пермеабилитет, висока разтворимост и минималния метаболизъм на ирацетам. 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. Премахва през кръвно-мозъчната бариера и е измерен в цереброспиналната течност след интравенозно приложение. Избирателно се натрупва в церебралния кортекс, в кортекса на малкия мозък и базалните ганглии. Премахва плацентарната бариера и през мембраните 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 глумерулна 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 биеквивалентност 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 парацетам 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 парацетам е удължено до 59 часа.

Фармакокинетика при пациенти с чернодробно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни показват, че парацетам има нисък токсичен потенциал.

LD₅₀ 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 клинично-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

Натриев ацетат трихидрат

Оцетна киселина

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, на защитено от светлина място, при температура под 25°C.
Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от безцветно стъкло по 5 ml, с маркировка цветна точка на шийката на ампулата; 10 ампули в блистер от PVC фолио, по 1 или 5 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Отварянето на ампулите се извършва с натискане на палеца върху маркировката (точката) на шийката на ампулата.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010600

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

14.06.2001/28.12.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2012

