

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piracetam Sintofarm 400 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține piracetam 400 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 15 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat
Comprimate în formă de discuri, de culoare albă, cu diametrul de 12 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

La adulți

Medicație adjuvantă în deficitul cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienții vârstnici, cu excepția bolii Alzheimer și a altor demențe.
Tratamentul simptomatic al vertijului.

La copii și adolescenți

Tratament adjuvant în dislexie, la copii cu greutate mai mare de 30 kg (începând cu vârsta de 9 ani), în asociere cu logoterapia.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza trebuie stabilită individual în funcție de severitatea afecțiunii și de răspunsul la tratament.

Doze

Adulți

Tratamentul deficitelor cognitive și neurosenzoriale cronice la pacienții vârstnici, ca și în cazul vertijului doza zilnică recomandată este de 2,4 g piracetam, administrată în trei prize.

Copii și adolescenți

În dislexie la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 13 ani, doza este de 50 mg piracetam/kg și zi, administrată în 3 prize zilnice.

Doza maximă recomandată este de 3,2 g piracetam pe zi, administrată în 3 prize.

Vârstnici

La pacienții vârstnici cu insuficiență renală se recomandă ajustarea dozei (vezi „**Pacienți cu insuficiență renală**”). Pentru tratamentul de lungă durată, este necesară evaluarea periodică a clearance-ului creatininei pentru ajustarea la nevoie a dozei.

Pacienți cu insuficiență renală

Doza zilnică trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei exprimat în ml/min:

Severitatea afectării renale	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza și frecvența administrării
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 cu insuficiență hepatică izolată.

În cazul prezenței concomitente a insuficienței hepatice și renale este necesară ajustarea dozelor; vezi recomandările 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.

Durata tratamentului va fi stabilită în funcție de starea clinică a fiecărui pacient.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la piracetam sau la alți derivați de piroolidonă sau la oricare dintre excipienți.

Hemoragie cerebrală.

Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min).

Hemoragie cerebrală.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 9 ani (cu greutate mai mică de 30 kg).

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 pacienții cu hemoragie severă, pacienții cu risc de sângerare cum sunt cei cu ulcer gastro-duodenal, la pacienții cu tulburări de hemostază asociate, pacienții cu antecedente de AVC hemoragie, pacienții la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale majore, incluzând intervenții chirurgicale stomatologice și la pacienții 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).

Vârstnici

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

Piracetam Sintofarm 400 mg. contine lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare la 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 1422ug/ml nu inhibă sistemul enzimatic al citocromului P-450 (CYP I A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11). Ca urmare, sunt puțin probabile interacții între piracetam și alte medicamente.

La concentrația de 1422 ug/ml, s-a 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 ug/ml. Prin urmare, sunt puțin probabile interacțiunile dintre piracetam și alte medicamente.

Hormoni tiroidieni

Administrarea concomitentă cu hormoni tiroidieni ($T_3 + T_4$) poate să potențeze efectele la nivel SNC: confuzie, iritabilitate, neliniște și tulburări ale somnului.

Alcool etilic

Administrarea concomitentă de alcool etilic nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice 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 placenta. 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 starea clinică a femeii impune tratamentul cu piracetam.

Alăptarea

La om, piracetamul se excretă în lapte. De aceea, piracetamul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau în timpul tratamentului cu piracetam trebuie întreruptă alăptarea. Medicul va prescrie acest medicament numai după evaluarea raportului între beneficiul matern și riscul potențial fetal.

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

Prin reacțiile adverse pe care le produce, piracetamul poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- foarte frecvente ($> 1/10$)
- frecvente ($> 1/100$ și $< 1/10$)
- mai puțin frecvente ($> 1/1000$ și $< 1/100$)
- rare ($> 1/10000$ și $< 1/1000$)
- foarte rare ($< 1/10000$)
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse raportate din studiile clinice sunt enumerate în continuare în funcție de frecvență pe aparate, sisteme, organe.

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.

4.9 Supradozaj

Toxicitatea piracetamului este mică.

Simptome

Nu s-au raportat evenimente adverse suplimentare asociate specific supradozajului cu piracetam.

Tratamentul supradozajului

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).

Datele disponibile sugerează că mecanismul de acțiune al piracetamului nu are specificitate celulară sau de organ.

Piracetamul se leagă dependent de doză de capătul polar al membranelor fosfolipidice, determinând refacerea structurii lamelare membranare, caracterizată prin formarea complexelor medicament-fosfolipid mobile. Aceasta determină probabil stabilitate membranară îmbunătățită, permițând proteinelor membranare și transmembranare să-și mențină sau să-și recupereze structura tri-dimensională sau conformația esențială pentru exercitarea funcțiilor. Piracetam are efecte la nivel neuronal și vascular.

Efecte neuronale

La nivelul neuronului, piracetamul acționează la nivelul membranei prin mai multe mecanisme.

La animale, piracetamul stimulează diverse tipuri de neurotransmisie, în special prin modularea postsinaptică a densității și activității receptorilor. Atât la animal cât și la om, au fost stimulate funcțiile implicate în procesele cognitive precum învățarea, memoria, atenția și vigilența, atât la subiecții normali cât și în deficitul cognitiv, fără să apară efecte sedative sau psihostimulante. La animale și la om, după diferite evenimente cu potențial nociv la nivel cerebral, cum sunt hipoxie, intoxicații și terapie electroconvulsivă piracetamul

protejează și reface capacitățile cognitive. Protejează împotriva modificărilor funcției și performanțelor cerebrale induse de hipoxie, conform evaluării electroencefalografice (EEG) și psihometrice.

Efecte vasculare

Piracetamul își exercită efectele reologice la nivelul trombocitelor, eritrocitelor și pereților vaselor sanguine prin creșterea deformabilității eritrocitelor și scăderea agregabilității plachetare, a adeziunii eritrocitelor la pereții vaselor de sânge și a vasospasmului capilar.

Efecte asupra trombocitelor:

În studiile la voluntari sănătoși și la pacienți cu fenomen Raynaud, doze treptat crescute de piracetam de până la 12 g au fost asociate cu o reducere dependentă de doză a funcțiilor trombocitelor comparativ cu valorile anterioare tratamentului (teste de agregare indusă de ADP, colagen, adrenalină și eliberarea PTG), fără modificarea semnificativă a numărului de trombocite. În aceste studii, piracetamul a determinat prelungirea timpului de sângerare.

Efecte asupra vaselor de sânge:

În studiile efectuate la animale, piracetamul a inhibat vasospasmul și a contracarat efectele unor medicamente care induc vasospasmul. Nu a prezentat acțiune vasodilatatoare și nu a indus fenomen de „furt”, flux redus sau *no reflow* și nici 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 voluntari sănătoși, comparativ cu valorile anterioare tratamentului, piracetamul în doză de până la 9,6 g a redus fibrinemia și factorii von Willebrand (VIII: C; VIII R : AG; VIII R : vW) cu 30 - 40 % și a prelungit timpul de sângerare. La pacienții cu fenomen Raynaud primar și secundar, comparativ cu valorile anterioare tratamentului, administrarea de 8 g piracetam pe zi, timp de 6 luni a redus fibrinogenemia și factorii von Willebrand (VIII: C; VIII R : AG; VIII R : vW (RCF) cu 30 - 40 %, a redus vâscozitatea plasmei și a prelungit timpul de sângerare.

Un alt studiu efectuat la voluntari sănătoși nu a demonstrat nicio diferență semnificativă statistic între piracetam (doză maximă de 12 g de două ori pe zi) și placebo privitor la efectele asupra parametrilor hemostazei și timpul de sângerare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica piracetamului este lineară și nu se modifică cu durata tratamentului, existând variabilitate redusă între subiecți pentru un interval larg de doze. Aceste caracteristici sunt corelate cu gradul înalt de permeabilitate și solubilitate și cu metabolizarea minimă ale piracetamului. Timpul de înjumătățire plasmatică al piracetamului este de 5 ore, fără diferențe între voluntarii adulți și pacienți. Valorile timpului de înjumătățire sunt mai mari la pacienții vârstnici (în principal datorită reducerii clearance-ului renal) și la cei cu insuficiență renală. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt obținute în decurs de 3 zile de la administrare.

Absorbție

Absorbția piracetamului este rapidă și aproape completă după administrarea orală. La subiecții în stare de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime sunt obținute la 1 oră după administrare.

Biodisponibilitatea absolută a formulelor orale de piracetam este de aproximativ 100 %. Alimentele nu afectează gradul de absorbție a piracetamului, însă scad C_{max} cu 17 % și cresc t_{max} de la 1 la 1,5 ore.

Distribuție

Piracetamul nu se leagă de proteinele plasmatice și volumul de distribuție al acestuia este de aproximativ 0,6 l/kg. La animale, concentrațiile maxime ale piracetamului la nivel cerebral au fost observate în cortexul cerebral (lobul frontal, parietal și occipital), în cortexul cerebelos și în ganglionii bazali. Piracetamul difuzează în toate țesuturile cu excepția celui adipos, traversează bariera fetoplacentară și pătrunde în membrana eritrocitelor.

Metabolizare

Din câte se știe, piracetam nu este metabolizat în organismul uman. Absența metabolizării este susținută de timpul

prelungit de înjumătățire plasmatică la pacienții anurici și de detectarea în proporție mare a substanței originale în urină.

Eliminare

La adulți, după administrarea intravenoasă sau orală, timpul de înjumătățire plasmatică al piracetamului este de aproximativ 5 ore. Clearance-ul piracetamului este de 80-90 l/min. Calea principală de excreție este cea urinară, prin care se elimină aproximativ 80-100 % din doză. Piracetamul este excretat prin filtrare glomerulară.

Linearitate

Farmacocinetica piracetamului este lineară. Parametrii farmacocinetici, cum sunt timpul de înjumătățire plasmatică și clearance-ul nu se modifică cu doza sau durata tratamentului.

Vârstnici

La pacienții vârstnici, timpul de înjumătățire al piracetamului este prelungit și se corelează cu reducerea funcției renale la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți nu s-au efectuat studii de farmacocinetică.

Insuficiență renală

Clearance-ul piracetamului se corelează cu cel al creatininei. De aceea, la pacienții cu insuficiență renală se recomandă ajustarea dozei zilnice de piracetam pe baza clearance-ului creatininei (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Nu a fost evaluată influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii piracetamului. Deoarece un procent de 80 -100% din doză este excretată nemetabolizată în urină, nu se așteaptă ca insuficiența hepatică izolată să aibă un efect semnificativ asupra excreției piracetamului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice indică faptul că piracetamul are un potențial redus de a induce efecte toxice.

Studiile cu doză unică, după administrarea unor doze orale de 10 g/kg la șoareci, șobolani și câini, nu au evidențiat efecte toxice ireversibile. În studii cu doze repetate, care au investigat toxicitatea cronică la șoareci (până la 4,8 g/kg și zi) și șobolani (până la 2,4 g/kg și zi) nu s-au observat efecte toxice la nivelul organelor țintă. Efecte gastro-intestinale ușoare (vărsături, modificarea consistenței scaunelor, creșterea consumului de lichide) au fost observate la câini după administrarea orală a piracetamului timp de un an, în doză de la 1 la 10 g/kg și zi. Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au demonstrat potențial genotoxic sau carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb
Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină PH 101
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc.

6.2 Incompatibilități

6.3 Nu este cazul.

6.4 Perioada de valabilitate

6.5 3 ani.

6.6 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.7 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 sau 4 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Sintofarm S.A.

Str. Ziduri între vii nr. 22, sector 2, București, România

Tel: 021 252 17 15

Fax: 021 252 24 41

E-mail: office@sintofarm.ro

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚA

8368/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2015

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