

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piracetam Farmex 400 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține piracetam 400 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 100 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate neacoperite, rotunde, plate, de culoare albă, cu diametrul de 13 mm, având gravat pe una din fețe „FARMEX“, iar pe cealaltă față un șanț median.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### **La adulți**

Tratamentul simptomatic în cadrul sindromului psiho-organic ale cărui caracteristici, ameliorate prin tratament, sunt pierdere de memorie, tulburări de atenție și apatie.

Tratamentul miocloniilor de origine corticală, în monoterapie sau în tratament asociat.

Tratamentul simptomatic al vertijului și al bolilor însoțite de tulburări vestibulare (cu excepția celor asociate cu tulburări vasomotorii și boli psihice).

##### **La copii și adolescenți**

Tratament adjuvant în dislexie, la copii cu greutate mai mare de 30 kg (începând cu vârsta de 8 ani), în asociere cu logoterapia.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

##### *Adulți*

##### **Tratamentul simptomatic în cadrul sindromului psiho-organic**

În tratamentul simptomatic în sindromul psiho-organic, doza zilnică recomandată este cuprinsă între 2,4 g–4,8 g piracetam, administrată în două sau trei prize.

### Tratamentul miocloniilor de origine corticală

În miocloniile de origine corticală tratamentul se începe cu o doză inițială de 7,2 g piracetam pe zi, care poate fi crescută cu câte 4,8 g piracetam la intervale de 3-4 zile, până la o doză maximă zilnică de 24 g piracetam, administrată în două sau trei prize. Terapia concomitentă cu alte medicamente având aceeași indicație, trebuie menținută la doza zilnică deja stabilită. În funcție de efectul terapeutic obținut, se va reduce, dacă este posibil, doza zilnică a medicamentelor cu aceeași indicație. După inițiere, tratamentul cu piracetam trebuie continuat atât timp cât persistă afecțiunea cerebrală inițială.

La pacienții care prezintă un episod acut, ameliorarea spontană poate apărea în timp și la fiecare 6 luni trebuie să se încerce scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Se recomandă scăderea treptată a dozei la intervale de 2 zile cu câte 1,2 g piracetam (3-4 zile în caz de sindrom Lance & Adams) pentru a preveni reapariția convulsiilor determinate de întreruperea bruscă a tratamentului.

### Tratamentul vertijului

Doza zilnică recomandată este cuprinsă între 2,4 g și 4,8 g piracetam, administrată în două sau trei prize.

#### Copii și adolescenți

În dislexie la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 8 și 13 ani, doza este de 50 mg piracetam/kg și zi, administrată în 2 prize.

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

#### Vârstnici

La pacienții vârstnici cu insuficiență renală se recomandă ajustarea dozei (vezi mai jos la „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:

Valoarea Cl<sub>cr</sub> în ml/min poate fi estimată pe baza valorii creatininei serice (mg/dl) folosind formula următoare:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{vârsta(ani)}] \times \text{greutate (kg)}}{72 \times \text{creatinina serică (mg / dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ pentru femei})$$

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 din doza zilnică obișnuită, divizată în 2-3 prize
Moderată	30–49	1/3 din doza zilnică uzuală, divizată în 2 prize
Severă	<30	1/6 din 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

Comprimetele 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, la alți derivați de pirolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hemoragie cerebrală.

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

Coree Huntington.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 8 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 hemoragic, 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).

#### Întreruperea tratamentului

La bolnavii cu mioclonii tratamentul nu trebuie întrerupt brusc, deoarece poate declanșa mioclonii sau convulsii generalizate, ca simptome ale sindromului de întrerupere.

La pacienții cu epilepsie sau alte tulburări însoțite de spasmofilie, piracetamul poate reduce suplimentar pragul convulsivant. Modificarea dozelor în cadrul schemei terapeutice recomandate la pacienții cu epilepsie necesită precauție deosebită, chiar dacă piracetamul îmbunătățește starea clinică a pacienților.

La pacienții cu hipertiroidie, utilizarea piracetamului necesită precauții speciale din cauza riscului de creștere a efectelor centrale (tremor, neliniște, tulburări ale somnului, confuzie).

Piracetam-Farmex conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de 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**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Studii experimentale la animale nu au evidențiat efecte teratogene. Deoarece riscul la om nu este cunoscut, nu se recomandă administrarea piracetamului în timpul sarcinii și alăptării.

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

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

#### 4.8 Reacții adverse

Studiile clinice sau de farmacologie clinică dublu-orb, controlate cu placebo, în care s-au determinat date privind siguranța în administrare (preluate din Baza de date a UCB în iunie 1997), au inclus peste 3000 de subiecți cărora li s-a administrat piracetam, indiferent de indicație, modul de administrare, doza zilnică sau caracteristicile grupului de pacienți tratați.

Reacțiile adverse raportate din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață sunt enumerate în următorul tabel pe aparate, sisteme, organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Datele provenite din experiența după punerea pe piață nu sunt suficiente pentru a evalua frecvența acestora în cadrul grupului de pacienți.

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, comportament agresiv.  
Mai puțin frecvente: depresie.  
Cu frecvență necunoscută: agitație, anxietate, confuzie, halucinații.

Tulburări ale sistemului nervos  
Frecvente: hiperkinezie.  
Mai puțin frecvente: somnolență.  
Rare: amețeli, tremor.  
Cu frecvență necunoscută: ataxie, tulburări ale echilibrului, agravarea epilepsiei, cefalee, insomnie.

Tulburări acustice și vestibulare  
Cu frecvență necunoscută: vertij.

Tulburări gastrointestinale  
Cu frecvență necunoscută: dureri abdominale, dureri epigastrice, diaree, greață, vărsături.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat  
Cu frecvență necunoscută: angioedem, dermatită, prurit, urticarie.

Tulburări ale aparatului genital și sânului  
Rare: creșterea libidoului.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare  
Mai puțin frecvente: astenie.

Investigații diagnostice  
Frecvente: creștere în greutate.  
Rare: scăderea sau creșterea tensiunii arteriale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

##### Simptome

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

Doza maximă de piracetam care a determinat supradozaj a fost administrarea orală a 75 g. Diareea sanguinolentă, cu dureri abdominale s-a asociat cel mai probabil cu doza mare de sorbitol conținută în formularea utilizată.

##### 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 piroolidonă (2-oxo-1-piroolidin-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 esențiale 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 electroconvulsivantă 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  $\beta$ TG), 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 pentru intervalul de doze cuprins între 0,8-12 g. Parametrii farmacocinetici, cum sunt timpul de înjumătățire plasmatică și clearance-ul nu se modifică cu doza sau 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.

Concentrațiile maxime sunt, în general, de 84  $\mu$ g/ml și 115  $\mu$ g/ml după administrarea unei doze orale unice de 3,2 g și, respectiv, după doze repetate de 3,2 g, administrate de trei ori pe zi.

Distribuție

Piracetamul nu se leagă de proteinele plasmatice și volumul de distribuție al acestuia este de aproximativ 0,6 l/kg. Piracetamul traversează bariera hematoencefalică după administrarea intravenoasă. În lichidul cefalorahidian,  $t_{max}$  a fost obținut la aproximativ 5 ore după administrarea dozei, iar timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 8,5 ore. 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 feto-placentară 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 ml/min. Calea principală de excreție este cea urinară, prin care se elimină aproximativ 80-100% din doză. Piracetamul este excretat prin filtrare glomerulară.

## Caracteristicile pacienților

### Sex

Într-un studiu de bioechivalență care a comparat formulările cu doză de 2,4 g, la femei (N=6) și bărbați (N=6), valorile  $C_{max}$  și ASC au fost cu aproximativ 30% mai mari la femei comparativ cu bărbații. Cu toate acestea, valorile clearance-ului ajustat în funcție de greutate corporală au fost comparabile.

### Rasă

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică cu privire la influența rasei. Cu toate acestea, studii comparative efectuate la pacienți caucazieni și asiatici demonstrează că farmacocinetica piracetamului a fost asemănătoare la cele două rase. Deoarece piracetamul este excretat în principal pe cale renală și nu există diferențe importante dependente de rasă în ceea ce privește clearance-ul creatininei, nu este de așteptat să existe diferențe de farmacocinetică datorate rasei.

### 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). La pacienții anurici cu boală renală în stadiu terminal, timpul de înjumătățire al piracetamului este prelungit cu până la 59 de ore. Procentul de excreție al piracetamului în timpul unei ședințe obișnuite de dializă cu durată de 4 ore a fost cuprins între 50-60%.

### 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

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Povidonă K-30  
Talc  
Stearat de magneziu

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. FARMEX COMPANY S.R.L.  
Str. Drumul Potcoavei nr. 30, Voluntari  
Pipera, Județul Ilfov, România

Tel: +4021.230.80.86. Fax: +4021.230.80.85. Email: office@farmex.ro

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8369/2015/01

## **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>.