

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

ΝΟΟΤΡΟΠ®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστική ουσία: Piracetam (Πιρακετάμη)

Ενέσιμο διάλυμα: 3g/15ml amp

Ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση: 12g/60ml vial

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: 1200mg/δισκίο

Πόσιμο διάλυμα: 1000mg/5ml

Κοκκία για πόσιμο διάλυμα: 2400 mg/φακελλίσκο

Έκδοχα: Για τον πλήρη κατάλογο εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πόσιμο διάλυμα

Κοκκία για πόσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Πιθανόν να βοηθά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των ακόλουθων καταστάσεων:

- Άνοια αγγειακής αιτιολογίας

- Μυοκλονίες φλοιϊκής προέλευσης ως συμπλήρωμα της ήδη χορηγούμενης αντιμυοκλονικής αγωγής, εφόσον αυτή δεν επαρκεί.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης : ανάλογα με τη μορφή, από του στόματος ή παρεντερική.

Δοσολογία

Ενήλικες:

- Επί αγγειακής άνοιας: 2,4g ημερησίως, σε 2-4 διηρημένες δόσεις

- Επί Μυοκλονιών: Μόνο σε άτομα μεγαλύτερα των 16 ετών

Συνήθης δόση 7,2g ημερησίως με προοδευτική προσθήκη 4,8g ημερησίως κάθε 3-4 ημέρες μέχρι την μέγιστη δόση των 24g ημερησίως, σε 2-3 ημερήσιες λήψεις.

Η θεραπεία με άλλα αντι-μυοκλονικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να διατηρείται στην ίδια δοσολογία. Ανάλογα με το κλινικό όφελος που επιτυγχάνεται, η δοσολογία άλλων παρόμοιων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να μειωθεί, αν είναι δυνατόν.

Αφού ξεκινήσει, η θεραπεία με την πιρακετάμη πρέπει να συνεχισθεί για όλο το διάστημα κατά το οποίο επιμένει η αρχική εγκεφαλική νόσος.

Σε ασθενείς με οξύ επεισόδιο, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί αυτόματη ύφεση με την πάροδο του χρόνου και κάθε 6 μήνες πρέπει να γίνεται προσπάθεια να μειωθεί ή να διακοπεί η φαρμακευτική θεραπεία. Αυτό πρέπει να γίνεται με μείωση της δόσης της πιρακετάμης ανά 1,2 g κάθε δύο ημέρες (κάθε τρεις ή τέσσερις ημέρες στην περίπτωση συνδρόμου Lance Adams, προκειμένου να προλαμβάνεται η πιθανότητα αιφνίδιας υποτροπής ή σπασμών απόσυρσης).

Προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία συνιστάται η προσαρμογή της δόσης (βλέπε «Προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια» παρακάτω). Για μακροχρόνια θεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς, απαιτείται η τακτική αξιολόγηση της κάθαρσης της κρεατινίνης προκειμένου να είναι δυνατή η προσαρμογή της δόσης, αν απαιτείται.

Προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η ημερήσια δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την νεφρική λειτουργία. Ανατρέξτε στον ακόλουθο πίνακα και προσαρμόστε τη δόση, όπως ενδείκνυται. Προκειμένου να χρησιμοποιήσετε τον πίνακα δοσολογίας, πρέπει να γίνει εκτίμηση της κάθαρσης κρεατινίνης του ασθενούς (CL_{cr}) σε ml/min. Η τιμή της CL_{cr} σε ml/min είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με βάση τον προσδιορισμό της τιμής κρεατινίνης ορού (mg/dl) με χρήση του ακόλουθου τύπου:

$$Cl_{cr} = \frac{[140 - \text{ηλικία (έτη)] \times \text{βάρος (kg)}}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ για γυναίκες})$$

Ομάδα	Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία και συχνότητα
Φυσιολογική δόσεις	> 80	συνήθης ημερήσια δόση, 2 έως 4 διηρημένες
Ήπια διηρημένες δόσεις	50-79	2/3 από τη συνήθη ημερήσια δόση, 2 ή 3
Μέτρια δόσεις	30-49	1/3 από τη συνήθη ημερήσια δόση, 2 διηρημένες
Σοβαρή Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου	< 30	1/6 από τη συνήθη ημερήσια δόση, 1 εφάπαξ λήψη -- αντενδείκνυται

Προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια μόνο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται η προσαρμογή της δόσης (βλέπε «Προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια» παραπάνω).

Παιδιά

Επειδή οι συγκεκριμένες ενδείξεις του φαρμάκου αναφέρονται σε ενήλικες, η εμπειρία από την αναγραφή της πιρακετάμης σε παιδιά είναι περιορισμένη. Ωστόσο, η παιδική ηλικία δεν αποτελεί αντένδειξη για την πιρακετάμη

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην πιρακετάμη και γενικά στα παράγωγα της πυρρολιδόνης ή σε έκδοχα του προϊόντος.

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Ασθενείς με εγκεφαλική αιμορραγία.

Ασθενείς με Χορεία του Huntington

Κύηση και γαλουχία

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επειδή η πιρακετάμη επιδρά στο μηχανισμό συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων (βλ. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες) συνιστάται προσοχή σε άτομα με υποκείμενες διαταραχές αιμόστασης, σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις ή εμφανίζουν αιμορραγία.

Επειδή η πιρακετάμη αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς, επιβάλλεται να χορηγείται με προσοχή σε άτομα που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παρ. 4.2).

Για τη μακροχρόνια θεραπεία σε ηλικιωμένους, και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια απαιτείται τακτική αξιολόγηση της κάθαρσης της κρεατινίνης προκειμένου να επιτρέπεται η προσαρμογή της

δόσης, αν απαιτείται.

Η απότομη διακοπή της θεραπείας πρέπει να αποφεύγεται σε μυοκλονικούς ασθενείς, επειδή αυτό μπορεί να προκαλέσει αιφνίδια υποτροπή ή σπασμούς απόσυρσης.

Προειδοποιήσεις που σχετίζονται με τα έκδοχα:

- Μανιτόλη (E421): μπορεί να παρατηρηθεί ήπια υπακτική ενέργεια από λήψη 6,5g πιρακετάμης ή μεγαλύτερη, ημερησίως.
- Ασπάρταμη (E951): περιέχει πηγή φαινυλαλανίνης ισοδύναμη με 50mg για δόση πιρακετάμης 2,4g. Μπορεί να είναι επιβλαβής για ανθρώπους με φαινυλκετονουρία.
- Παρα-υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστερας και παρα-υδροξυβενζοϊκός προπυλεστερας: μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν επιβραδυνόμενου τύπου).
- Γλυκερόλη: μπορεί να προκαλέσει πονοκέφαλο, στομαχική ενόχληση και διάρροια.
- Σορβιτόλη: ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της φρουκτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο. Περιέχει 4,8g σορβιτόλης για δόση πιρακετάμης 2,4g που αποτελεί πηγή για 1,2g φρουκτόζης. Μπορεί να έχει ήπια υπακτική δράση σε δόση υψηλότερη από 5 g σορβιτόλης. Ενεργειακή αξία: 2,6 kcal/g σορβιτόλης.
- Νάτριο
Νοοτρόπ 1200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: το προϊόν αυτό περιέχει περίπου 2 mmol (ή περίπου 46 mg) νατρίου ανά 24 g πιρακετάμης. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα άλατος.
Νοοτρόπ 1000mg/5ml πόσιμο διάλυμα: το προϊόν αυτό περιέχει περίπου 3,5 mmol (ή περίπου 80,5 mg) νατρίου ανά 24 g πιρακετάμης. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα άλατος.
Νοοτροπ 3g/15ml ενέσιμο διάλυμα: Το προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23mg) νατρίου ανά 24 g πιρακετάμης.
Νοοτρόπ 12g/60ml ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση: Το προϊόν αυτό περιέχει περίπου 19 mmol (ή περίπου 445 mg) νατρίου ανά 24 g πιρακετάμης. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα άλατος.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εχουν αναφερθεί ευερεθιστότητα, σύγχυση και διαταραχές ύπνου σε ταυτόχρονη χορήγηση πιρακετάμης και σκευασμάτων θυροειδικών ορμονών (T_3 και T_4).

Σε δημοσιευμένη απλή τυφλή μελέτη επί ασθενών με σοβαρή υποτροπιάζουσα φλεβική θρόμβωση, η πιρακετάμη σε δόση 9,6g ημερησίως δεν επέβαλε τροποποίηση της δόσης του από στόματος αντιπηκτικού acenocoumarol που απαιτείτο για να επιτευχθεί INR 2,5 μέχρι 3,5. Αλλά σε σύγκριση με τη δράση μόνου του acenocoumarol η προσθήκη της πιρακετάμης σε δόση 9,6g/ημέρα μείωσε σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, την απελευθέρωση της β-θρομβοσφαιρίνης, τα επίπεδα ινωδογόνου και παραγόντων von Willebrand (VIII : C, VIII : vW : Ag, VIII : vW : RCo) καθώς και την γλοιότητα του αίματος και του πλάσματος.

Η δυνατότητα να επηρεαστεί η φαρμακοκινητική της πιρακετάμης από τη χορήγηση άλλων φαρμάκων αναμένεται να είναι περιορισμένη, εφόσον περίπου 90% της δόσης της πιρακετάμης αποβάλλεται στα ούρα αμετάβλητη.

Η πιρακετάμη in vitro δεν αναστέλλει τις κυριότερες ισομορφές του ηπατικού κυτοχρώματος P450 στον άνθρωπο, (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 4A9/11), σε συγκεντρώσεις 142, 426 και 1422μg/ml.

Σε συγκέντρωση 1422 μg/ml, παρατηρήθηκαν ήσσονες ενέργειες αναστολής στο CYP 2A6 (21%) και στο 3A4/5 (11%). Ωστόσο, οι τιμές K_i για την αναστολή αυτών των δύο ισομορφών του CYP είναι πιθανόν να υπερβαίνουν τα 1422 μg/ml. Επομένως η αλληλεπίδραση της πιρακετάμης με άλλα φάρμακα είναι απίθανη.

Ημερήσια δόση πιρακετάμης 20g επί 4 εβδομάδες δεν μετέβαλε τις ανώτατες και τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος αντιεπιληπτικών φαρμάκων (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη,

φαινοβαρβιτάλη, βαλπροικό), σε ασθενείς με επιληψία, που ελάμβαναν σταθερές δόσεις.

Ταυτόχρονη χορήγηση οιοπνεύματος δεν επηρέασε τα επίπεδα της πιαρακετάμης στον ορό, ενώ από του στόματος δόση πιαρακετάμης 1,6g δεν μετέβαλε τις συγκεντρώσεις οιοπνεύματος.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από την χρήση της πιαρακετάμης σε εγκύους. Από τις μελέτες σε πειραματόζωα δεν προκύπτουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς ενέργειες στην κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή την μετανεογνική ανάπτυξη. Η πιαρακετάμη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα. Τα επίπεδα φαρμάκου στο νεογνό είναι περίπου 70% έως 90% των επιπέδων της μητέρας. Η πιαρακετάμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση. Η πιαρακετάμη στον άνθρωπο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη γαλουχία ή αλλιώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιαρακετάμη, πρέπει να διακόπτεται η γαλουχία.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με δεδομένες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το φάρμακο, είναι πιθανή η επίδραση στην οδήγηση και την χρήση μηχανών και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διπλά τυφλές ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες ή μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, των οποίων διατίθενται ποσοτικά δεδομένα ασφάλειας, περιέλαβαν περισσότερα από 3000 άτομα, στα οποία χορηγήθηκε πιαρακετάμη ασχέτως ενδείξεως, φαρμακοτεχνικής μορφής, ημερήσιας δόσης ή χαρακτηριστικών του πληθυσμού των ασθενών.

Όταν ομαδοποιηθούν σε ομάδες οι ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με τις Κατηγορίες Οργανικού Συστήματος του ΠΟΥ, οι ακόλουθες κατηγορίες βρέθηκε να συνδέονται με στατιστικά σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιαρακετάμη:

- ψυχιατρικές διαταραχές
- διαταραχές κεντρικού και περιφεριακού νευρικού συστήματος
- διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης
- οργανισμός ως σύνολο - γενικές διαταραχές

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την πιαρακετάμη με στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο :

Τα δεδομένα επίπτωσης αναφέρονται για τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με πιαρακετάμη (n = 3017) έναντι εκείνων με εικονικό φάρμακο (n = 2850).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος του ΠΟΥ	Συνήθεις (>1 %, ≤ 10%)	Όχι συνήθεις (> 0,1%, ≤ 1%)
Διαταραχές κεντρικού και περιφεριακού νευρικού συστήματος	Υπερκινησία (1,72 έναντι 0,42%)	
Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης	Αυξήσεις του βάρους (1,29 έναντι 0,39%)	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Νευρικότητα (1,13 έναντι 0,25%)	Υπνηλία (0,96 έναντι 0,25%) Κατάθλιψη (0,83 έναντι 0,21%)
Οργανισμός ως σύνολο – γενικές διαταραχές -		Αδυναμία (0,23 έναντι 0,00%)

Εμπειρικά δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες

ανεπιθύμητες ενέργειες (καταταγμένες σύμφωνα με τις Κατηγορίες Οργανικού Συστήματος του MedDRA). Τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηριχθεί μια εκτίμηση της επίπτωσης τους στον πληθυσμό που πρόκειται να υποβληθεί σε θεραπεία.

- Διαταραχές ότων και λαβυρίνθου : Ιλιγγος
- Γαστρεντερικές διαταραχές : κοιλιακό άλγος, επιγαστραλγία, διάρροια, ναυτία, έμετος
- Διαταραχές του ανοσοποιητικού : αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Διαταραχές νευρικού συστήματος : αταξία, διαταραχές της ισορροπίας, επιδείνωση της επιληψίας, κεφαλαλγία, αϋπνία, υπνηλία
- Ψυχιατρικές διαταραχές : διέγερση, άγχος, σύγχυση, παραισθησίες
- Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού : αγγειονευρωτικό οίδημα, δερματίτις, κνησμός, κνίδωση

Σπάνιες περιπτώσεις πόνου στο σημείο της ένεσης, θρομβοφλεβίτιδας, πυρεξίας ή υπότασης έχουν αναφερθεί έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση.

4.9. Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Μία περίπτωση διάρροιας με αιματηρές κενώσεις και κοιλιακά άλγη έπειτα από λήψη από του στόματος 75g πιρακετάμης ημερησίως, οφειλόταν κατά πάσα πιθανότητα σε υψηλότερη δόση σορβιτόλης που περιεχόταν στη σύνθεση της μορφής που χορηγήθηκε.

Δεν έχει αναφερθεί άλλη περίπτωση, που να περιγράφει επιπλέον ανεπιθύμητα συμβάματα, ειδικώς σχετιζόμενα με υπερδοσολογία.

Αντιμετώπιση

Σε οξεία, σημαντικού βαθμού υπερδοσολογία συνιστάται κένωση του στομάχου με πλύσεις ή πρόκληση εμέτου. Δεν υπάρχει ειδικό αντιδοτο για την υπερδοσολογία με πιρακετάμη. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι συμπτωματική και μπορεί να περιλαμβάνει αιμοκάθαρση. Ποσοστό 50-60% της ποσότητας της πιρακετάμης απομακρύνεται στη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοδιύλησης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοδιεγερτικά και Νοοτρόπα,

Κωδικός ATC: N06BX03

Η δραστική ουσία, η πιρακετάμη, είναι μια πυρολιδόνη (2-οξο-1-πυρολιδιν-ακεταμίδιο), ένα κυκλικό παράγωγο του γαμα-αμινο-βουτυρικού οξέος (GABA).

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα ο βασικός μηχανισμός δράσης της πιρακετάμης δεν είναι ειδικός ούτε για κύτταρα, ούτε για όργανα. Η πιρακετάμη δεσμεύεται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο στις πολωμένες κεφαλές των φωσφολιπιδίων σε μοντέλα κυτταρικής μεμβράνης, προκαλώντας την αποκατάσταση της δομής της κυτταρικής μεμβράνης (φωσφολιπιδική διπλοστοιβάδα) που χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό ευκίνητων συμπλόκων φαρμάκου-φωσφολιπιδίου. Σε αυτό πιθανόν οφείλεται η βελτιωμένη σταθερότητα της μεμβράνης, επιτρέποντας στη μεμβράνη και στις δια-μεμβρανικές πρωτεΐνες να διατηρούνται στην ίδια κατάσταση ή να ανακτούν την τρισδιάστατη δομή ή την πτύχωση τους, ιδιότητες που είναι ουσιώδεις προκειμένου να ασκούν την λειτουργία τους. Η πιρακετάμη ασκεί δράσεις στους νευρώνες και τα αγγεία.

Δράση στους νευρώνες

Σε επίπεδο νευρώνων, η πιρακετάμη ασκεί τη μεμβρανική της δράση κατά διαφόρους τρόπους.

Σε πειραματόζωα, η πिरακετάμη ενισχύει πολλούς τύπους νευροδιαβίβασης, κυρίως μέσω της μετασυναπτικής ρύθμισης της πυκνότητας και της δράσης των υποδοχέων. Τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο, οι λειτουργίες που εμπλέκονται στις γνωσιακές εξεργασίες όπως η μάθηση, η μνήμη, η προσοχή και η συνείδηση ενισχύθηκαν, σε φυσιολογικά άτομα και σε άτομα με καταστάσεις με γνωσιακά ελλείμματα, χωρίς να αναπτυχθούν κατασταλτικές ή ψυχοδιεγερτικές ενέργειες. Η πिरακετάμη προστατεύει και αποκαθιστά τις γνωσιακές ικανότητες σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο μετά την επίδραση διαφόρων τοξικών παραγόντων όπως η υποξία, και η ηλεκτροσπασμωδική θεραπεία κλπ. Παρέχει προστασία από μεταβολές που προκλήθηκαν στη λειτουργία και την επίδοση του εγκεφάλου από υποξία, όπως αξιολογούνται με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) και με ψυχομετρικές αξιολογήσεις.

Δράση στο κυκλοφορικό

Η πिरακετάμη ασκεί την αιμορρολογική της δράση στα αιμοπετάλια, τα ερυθροκύτταρα και τα τοιχώματα των αγγείων, αυξάνοντας την ερυθροκυτταρική παραμορφωσιμότητα, ελαττώνοντας τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο, και το σπασμό των τριχοειδών.

Δράση στα ερυθροκύτταρα :

Σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο η πिरακετάμη βελτιώνει την ερυθροκυτταρική παραμορφωσιμότητα της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων ελαττώνει τη γλοιότητα του αίματος και παρεμποδίζει το σχηματισμό στηλών (rouleaux).

Δράση στα αιμοπετάλια :

Σε ανοικτές μελέτες επί υγιών εθελοντών και ασθενών με φαινόμενο Raynaud, αυξανόμενες δόσεις πिरακετάμης μέχρι 12g σχετίζονται με δόσοεξαρτώμενη ελάττωση των αιμοπεταλιακών λειτουργιών σε σύγκριση με τις προ θεραπείας τιμές (δοκιμασίες συσσωμάτωσης που προκαλείται από ADP, κολλαγόνο, επινεφρίνη και απελευθερώνει βTG (β- Θρομβοσφαιρίνη), χωρίς σημαντική μεταβολή στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Σ' αυτές τις μελέτες η πिरακετάμη παρέτεινε το χρόνο ροής του αίματος.

Δράση στα αγγεία :

Σε μελέτες επί πειραματόζωων η πिरακετάμη ανέστειλε τον αγγειοσπασμό και ανταγωνίστηκε τη δράση διαφόρων σπασμογόνων παραγόντων. Δεν εμφάνισε οποιαδήποτε αγγειοδιασταλτική δράση και δεν προκάλεσε φαινόμενο υποκλοπής, (no low or no reflow), ούτε υποτασική δράση.

Σε υγιείς εθελοντές η πिरακετάμη ελάττωσε την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο και προκάλεσε διέγερση της σύνθεσης προστακυκλίνης από το υγιές ενδοθήλιο.

Δράση στους παράγοντες πήξης :

Σε υγιείς εθελοντές, σε σύγκριση με τις προ θεραπείας τιμές, η πिरακετάμη σε δόση μέχρι 9,6g ελάττωσε τα επίπεδα ινωδογόνου και παραγόντος von Willebrand (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW) στο πλάσμα κατά 30% μέχρι 40% αυξάνοντας το χρόνο ροής του αίματος.

Σε ασθενείς που εμφάνιζαν πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές φαινόμενο Raynaud, σε σύγκριση με τις προ θεραπείας τιμές, η πिरακετάμη σε ημερήσια δόση 8g επί 6 μήνες, ελάττωσε τα επίπεδα ινωδογόνου και παράγοντος von Willebrand (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW και RCF) στο πλάσμα κατά 30% μέχρι 40%, ελάττωσε τη γλοιότητα του πλάσματος και αύξησε το χρόνο ροής του αίματος.

Σε μια άλλη μελέτη σε υγιείς εθελοντές δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της πिरακετάμης (έως 12 g δύο φορές την ημέρα) και του εικονικού φαρμάκου ως προς τις δράσεις στις παραμέτρους αιμόστασης και το χρόνο της ροής.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική εικόνα πिरακετάμης είναι γραμμική και ανεξάρτητη του χρόνου με μικρή διακύμανση μεταξύ των ανθρώπων σε μεγάλο εύρος δόσεων. Αυτό είναι σε συμφωνία με την υψηλή διαπερατότητα, την υψηλή διαλυτότητα και τον ελάχιστο μεταβολισμό της πिरακετάμης. Η ημιπερίοδος ζωής της πिरακετάμης στο πλάσμα είναι 5 ώρες. Είναι όμοιος σε ενήλικες υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς. Αυξάνεται στους ηλικιωμένους (οφείλεται κυρίως στη μειωμένη νεφρική κάθαρση) και σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Απορρόφηση

Η πιρακετάμη απορροφάται πλήρως και γρήγορα μετά τη χορήγηση από το στόμα. Σε άτομα σε νηστεία, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται 1 ώρα μετά την χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των από του στόματος μορφών της πιρακετάμης πλησιάζει το 100 %. Η τροφή δεν επηρεάζει την έκταση της απορρόφησης της πιρακετάμης, αλλά μειώνει την τιμή C_{max} κατά 17 % και αυξάνει την τιμή t_{max} από 1 σε 1,5 ώρες. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις είναι συνήθως 84 μg/ml και 115 μg/ml μετά από εφάπαξ δόση από του στόματος δόση 3,2 g και επαναλαμβανόμενη 3,2 g τρεις φορές την ημέρα, αντίστοιχα.

Κατανομή

Η πιρακετάμη δεν δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,6 l/kg. Η πιρακετάμη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, επειδή έχει μετρηθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, η τιμή t_{max} επιτυγχανόταν 5 ώρες περίπου μετά την χορήγηση της δόσης και η ημιπερίοδος ζωής ήταν 8,5 ώρες περίπου. Σε πειραματόζωα οι πιο υψηλές συγκεντρώσεις της πιρακετάμης στον εγκέφαλο ήταν στον εγκεφαλικό φλοιό (μετωπιαίο, βρεγματικό και ινιακό λοβό), στο φλοιό της παρεγκεφαλίδας και στα βασικά γάγγλια. Η πιρακετάμη κατανέμεται σε όλους τους ιστούς εκτός από τους λιπώδεις ιστούς, διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα και διαπερνά τις μεμβράνες απομονομένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Βιομετατροπή

Η πιρακετάμη δεν είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται στον ανθρώπινο οργανισμό. Η απουσία αυτή μεταβολισμού υποστηρίζεται από την μακρά ημιπερίοδο ζωής στο πλάσμα σε ανουρικούς ασθενείς και τα υψηλά επίπεδα ανάκτησης της μητρικής ουσίας στα ούρα.

Αποβολή

Η ημιπερίοδος ζωής της πιρακετάμης στο πλάσμα σε ενήλικες είναι περίπου 5 ώρες μετά από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση. Η φαινομενική ολική κάθαρση είναι 80-90 ml/min. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι διά των ούρων, δια των οποίων απεκκρίνεται το 80 έως 100 % της δόσης. Η πιρακετάμη απεκκρίνεται με σπειραματική διήθηση.

Γραμμική κινητική

Η φαρμακοκινητική της πιρακετάμης είναι γραμμική σε εύρος δόσης από 0,8 έως 12g. Οι φαρμακοκινητικές μεταβλητές όπως η ημιπερίοδος ζωής και η κάθαρση δεν αλλάζουν σε σχέση με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ασθενείς

Φύλο

Σε μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας που συνέκρινε διάφορες μορφές σε δόση 2,4 g, οι τιμές C_{max} και AUC ήταν περίπου κατά 30% υψηλότερες στις γυναίκες (N=6) σε σύγκριση με άνδρες (N=6). Ωστόσο, οι τιμές κάθαρσης του φαρμάκου, προσαρμοσμένες για το σωματικό βάρος, ήταν συγκρίσιμες.

Φυλή

Δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές φαρμακοκινητικές μελέτες για τις επιδράσεις της φυλής. Ωστόσο, από διασταυρούμενες συγκρίσεις σε δεδομένα μελετών σε καυκάσιους και ασιάτες προκύπτει ότι τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της πιρακετάμης ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο φυλετικών πληθυσμών. Επειδή η πιρακετάμη απεκκρίνεται κυρίως δια των νεφρών και δεν υπάρχουν σημαντικές φυλετικές διαφορές στην κάθαρση κρεατινίνης, δεν αναμένονται φαρμακοκινητικές διαφορές οι οποίες να οφείλονται στη φυλή.

Ηλικιωμένοι

Στους ηλικιωμένους, η ημιπερίοδος ζωής της πιρακετάμης αυξάνεται και η αύξηση σχετίζεται με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας στον πληθυσμό αυτό (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία).

Παιδιά

Δεν έχει διεξαχθεί τυπική μελέτη φαρμακοκινητικής σε παιδιά.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η κάθαρση της πिरακετάμης συσχετίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης. Συνεπώς, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η ημερήσια δόση της πिरακετάμης συνιστάται να προσαρμόζεται με βάση την κάθαρση της κρεατινίνης (βλέπε παράγραφο 4.2 .Δοσολογία.). Σε ανουρικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η ημιπερίοδος ζωής της πिरακετάμης αυξάνεται μέχρι 59 ώρες. Η ποσοστιαία απομάκρυνση της πिरακετάμης ήταν το 50 έως το 60 % κατά την τυπική διάρκεια συνεδρίας αιμοκάθαρσης 4 ωρών.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η επίδραση της ηπατικής ανεπάρκειας στα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της πिरακετάμης δεν έχει αξιολογηθεί. Επειδή το 80 έως το 100% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο, η ηπατική ανεπάρκεια μόνο δεν αναμένεται να έχει σημαντική επίδραση στην αποβολή της πिरακετάμης.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η πिरακετάμη έχει δυνητικά χαμηλή τοξικότητα. Σε μελέτες εφάπαξ δόσης δεν παρατηρήθηκε μη αναστρέψιμη τοξικότητα μετά από του στόματος χορηγούμενες δόσεις των 10 g/kg σε μύες, επίμυες και κύνες. Σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης, χρόνιας τοξικότητας σε μύες (έως 4,8 g/kg/ημέρα) και σε επίμυες (έως 2,4 g/kg/ημέρα) δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα σε όργανα στόχους. Ήπιες γαστρεντερικές ενέργειες (έμετος, αλλαγή στη ομοιομορφία των κοπράνων, αυξημένη κατανάλωση νερού) παρατηρήθηκαν σε κύνες όταν η πिरακετάμη χορηγήθηκε από το στόμα επί ένα έτος σε δόση αυξανόμενη από 1 έως 10 g/kg/ημέρα. Ομοίως, η ενδοφλέβια χορήγηση έως 1g/kg/ημέρα επί 4-5 εβδομάδες σε επίμυες και κύνες δεν προκάλεσε τοξικότητα.

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* δεν έδειξαν δυνατότητα γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος εκδόχων:

Ενέσιμο διάλυμα: Sodium acetate, Acetic acid, Water for injection.

Ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση: Sodium acetate, Sodium chloride, Acetic acid, Water for injection.

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο: Macrogol 6000, Colloidal anhydrous silica (Aerosil), Magnesium stearate, Sodium croscarmellose, Hypromellose 2910 5cp, Titanium dioxide E171, Macrogol 400, Hypromellose 2910 50 cp.

Πόσιμο διάλυμα: Glycerol 85%, Saccharin Sodium, Apricot flavour 52247A (Firmenich), Caramel flavour 52929A7 (Firmenich), Methylparaben E218, Propylparaben E216, Sodium acetate, Acetic acid glacial, Purified water.

Κοκκία για πόσιμο διάλυμα: Mannitol, Aspartam, Anhydrous Citric acid, Orange flavour, Lemon flavour

6.2. Ασυμβατότητες

Καμμία γνωστή.

6.3. Διάρκεια ζωής

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, Πόσιμο διάλυμα, Ενέσιμο διάλυμα, Ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση: 60 μήνες

Κοκκία για πόσιμο διάλυμα: 36 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Θερμοκρασία περιβάλλοντος

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενέσιμο διάλυμα: 12 φύσιγγες των 15ml.

Ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση: 1 φιαλίδιο των 60 ml διαλύματος Επικαλυμμένο
με λεπτό υμένιο δισκίο: 30 δισκία, σε συσκευασία blister.

Πόσιμο διάλυμα: 1 φιαλίδιο των 150 ml διαλύματος.

Κοκκία για πόσιμο διάλυμα: 30 φακελλίσκοι, από χαρτί/Aluminium/Polyethylene

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού: Δεν είναι απαραίτητες

6.7. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

UCB A.E. , Λεωφ. Βουλιαγμένης 580 - 16452 Αργυρούπολη
τηλ: 210 99.74.000

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

6918/02-02-2006

8. ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

02-02-2006

9. ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12-02-2010