

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nootropil 1200 mg compresse rivestite con film
Nootropil 3 g/15 ml soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso
Nootropil 12 g/60 ml soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nootropil 1200 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 1200 mg di piracetam.
Nootropil 3 g/15 ml soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso
Ogni fiala da 15 ml contiene 3 g di piracetam.
Nootropil 12 g/60 ml soluzione per infusione
Ogni flacone da 60 ml contiene 12 g di piracetam.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Nootropil 1200 mg compresse rivestite con film
Compresses rivestite con film bianche, oblunghe, con una linea di rottura e segnate N/N.
Nootropil 3 g/15 ml soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso
Soluzione limpida ed incolore.
Nootropil 12 g/60 ml soluzione per infusione
Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del mioclono corticale, in monoterapia o in combinazione con altri farmaci.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio giornaliero, suddiviso in due o tre somministrazioni, deve cominciare con 7,2 g incrementabili di 4,8 g ogni tre o quattro giorni fino ad un massimo di 24 g.
Il trattamento con altri medicinali anti-mioclonici deve essere mantenuto al medesimo dosaggio. A seconda del beneficio clinico ottenuto, se possibile, deve essere ridotto il dosaggio degli altri prodotti medicinali di questo tipo.

Una volta iniziato, il trattamento con piracetam deve essere proseguito finché persiste il disturbo cerebrale originario.

In pazienti con un episodio acuto si può verificare una evoluzione spontanea nel tempo e pertanto, ogni sei mesi, deve essere fatto un tentativo di decrescere o interrompere il trattamento farmacologico. Questo deve essere eseguito mediante la riduzione della dose di piracetam di 1,2 g ogni due giorni (ogni tre o quattro giorni in caso di Sindrome di Lance e Adams, al fine di prevenire la possibilità di una improvvisa ricaduta o di crisi da interruzione).

Adattamento del dosaggio negli anziani

Un adattamento del dosaggio è raccomandato nei pazienti anziani con compromissione della funzione renale (vedere “Adattamento del dosaggio in pazienti con insufficienza renale” più sotto). Per un trattamento a lungo termine negli anziani, è richiesta la regolare valutazione della clearance della creatinina per permettere, se necessario, un adattamento del dosaggio.

Adattamento del dosaggio in pazienti con insufficienza renale

La dose giornaliera deve essere individualizzata in accordo con la funzione renale. Fare riferimento alla seguente tabella ed adattare il dosaggio come indicato. Per utilizzare questa tabella posologica è necessaria una stima della clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente espressa in ml/min.

La CL_{cr} in ml/min può essere valutata a partire dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dl), usando la seguente formula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ per le donne})$$

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dose e frequenza
Normale	≥ 80	dose giornaliera tipica, divisa in dosi (da 2 a 4)
Lieve	50 – 79	2/3 della dose tipica giornaliera, divisa in 2 o 3 dosi
Moderata	30 – 49	1/3 della dose tipica giornaliera, divisa in due dosi
Severa	< 30	1/6 della dose tipica giornaliera, una singola assunzione
Malattia renale allo stadio terminale	-	Controindicato

Adattamento del dosaggio in pazienti con insufficienza epatica

Non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti affetti da sola insufficienza epatica. Nel caso di pazienti con insufficienza epatica e renale, si raccomanda un adattamento della dose (vedere “Adattamento del dosaggio in pazienti con insufficienza renale” più sopra).

Modo di somministrazione

Piracetam deve essere somministrato per via orale e può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere inghiottite con del liquido.

Si raccomanda di assumere la dose giornaliera suddividendola in parti uguali da assumere da 2 a 4 volte al giorno.

Quando si rende necessaria la somministrazione parenterale (ad esempio in caso di difficoltà di deglutizione, stato di incoscienza), il piracetam può essere somministrato per via endovenosa alla stessa dose giornaliera raccomandata.

- La soluzione iniettabile in fiale deve essere somministrata per via endovenosa tramite iniezione della durata di diversi minuti.
- La soluzione per infusione deve essere somministrata in continuo, alla dose giornaliera raccomandata, nell'arco di un periodo di 24 ore.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (piracetam) o ad altri derivati del pirrolidone o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Piracetam è controindicato in pazienti con emorragia cerebrale.

Piracetam è controindicato in pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

Piracetam non deve essere usato in pazienti affetti da corea di Huntington.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sull'aggregazione piastrinica

A causa dell'effetto del piracetam sull'aggregazione piastrinica, si raccomanda cautela in pazienti con grave emorragia, pazienti a rischio di sanguinamento come nei casi di ulcera gastrointestinale, pazienti con disturbi di base dell'emostasi, pazienti con un'anamnesi di accidente cerebrovascolare emorragico, pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, inclusa la chirurgia odontoiatrica, e pazienti che utilizzano anticoagulanti o farmaci antiaggreganti piastrinici, inclusa l'aspirina a basso dosaggio.

Insufficienza renale

Il piracetam è eliminato per via renale e pertanto si deve prestare attenzione nei casi di insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

In caso di trattamento a lungo termine negli anziani, è richiesta la regolare valutazione della clearance della creatinina per permettere, se necessario, un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Interruzione

Nei pazienti con mioclono deve essere evitata l'interruzione repentina del trattamento poiché può indurre una improvvisa ricaduta o crisi da interruzione.

Avvertenze relative agli eccipienti

Nootropil 1200 mg compresse rivestite con film contiene circa 2 mmol (circa 46 mg) di sodio per 24 g di piracetam. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Nootropil 3 g/15 ml soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 24 g di piracetam.

Nootropil 12 g/60 ml soluzione per infusione contiene circa 19 mmol (circa 445 mg) di sodio per 24 g di piracetam. Da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Dal momento che circa il 90% della dose di piracetam viene escreta nell'urina in forma immodificata, ci si attende un basso potenziale d'interazione farmacologica che possa causare variazioni della farmacocinetica del piracetam.

In vitro, il piracetam non inibisce le isoforme CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 4A9/11 del citocromo epatico umano P450 alle concentrazioni di 142, 426 e 1422 µg/ml.

Alla concentrazione di 1422 µg/ml, sono stati osservati effetti inibitori minori su CYP 2A6 (21%) e 3A4/5 (11%). E' tuttavia probabile che i valori di K_i per l'inibizione di queste due isoforme CYP siano ben oltre in eccesso rispetto alla concentrazione di 1422 µg/ml. Interazioni metaboliche di piracetam con altri farmaci sono pertanto improbabili.

Ormoni tiroidei

In corso di trattamento concomitante con estratti della tiroide ($T_3 + T_4$) sono stati riportati casi di confusione, irritabilità e disturbi del sonno.

Acenocumarolo

In uno studio in singolo cieco, pubblicato, condotto su pazienti con trombosi venosa ricorrente grave, la somministrazione di 9,6 g/die di piracetam non ha modificato le dosi di acenocumarolo necessarie per ottenere valori di INR (Rapporto Internazionale Normalizzato) da 2,5 a 3,5; tuttavia, in confronto con gli effetti dell'acenocumarolo da solo, l'aggiunta di 9,6 g/die di piracetam ha portato ad una significativa diminuzione dell'aggregazione piastrinica, del rilascio di β -tromboglobulina, dei livelli di fibrinogeno e dei fattori di vonWillebrand (VIII: C; VIII: vW: Ag; VIII: vW: RCo) e della viscosità del sangue e del plasma.

Farmaci antiepilettici

Una dose di 20 g al giorno di piracetam per 4 settimane non ha modificato il picco ed il punto di minimo dei livelli sierici dei farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, valproato) nei pazienti epilettici in trattamento con dosi stabili.

Alcool

La somministrazione concomitante di alcool non ha avuto effetti sui livelli sierici del piracetam ed i livelli dell'alcool non sono stati modificati da una dose orale di 1,6 g di piracetam.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di piracetam nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali non hanno fornito indicazioni di effetti nocivi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post natale (vedere paragrafo 5.3).

Il piracetam attraversa la barriera placentare.

I livelli di farmaco nel neonato sono circa il 70 – 90% di quelli materni. Il piracetam non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario, quando i benefici sono superiori ai rischi e le condizioni cliniche della madre richiedono il trattamento con piracetam.

Allattamento

Il piracetam viene escreto nel latte materno e quindi, durante l'allattamento, il trattamento con questo farmaco deve essere evitato o l'allattamento deve essere interrotto. La decisione se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia con piracetam deve essere presa tenendo in considerazione i benefici dell'allattamento al seno per il bambino e i benefici della terapia con piracetam per la donna.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base degli eventi avversi osservati con l'uso del farmaco, deve essere considerato che il piracetam può interferire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo o studi di farmacologia clinica, sui quali sono disponibili dati di sicurezza (estratti dalla banca dati dell'UCB Documentation Data Bank di Giugno 1997), hanno incluso più di 3000 soggetti che hanno ricevuto piracetam, senza distinzione d'indicazione, forma farmaceutica, dosaggio giornaliero o caratteristiche della popolazione.

b. Elenco tabulare delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati segnalati negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono elencati qui di seguito, classificati per sistemi e organi e per frequenza. La frequenza è così definita: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). I dati derivati dall'esperienza post-marketing non sono sufficienti ad avvalorare una stima della loro incidenza nella popolazione da trattare.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non nota: disturbo emorragico

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: reazione anafilattoide, ipersensibilità

Disturbi psichiatrici:

Comune: nervosismo

Non comune: depressione

Non nota: agitazione, ansia, confusione, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso:

Comune: ipercinesia

Non comune: sonnolenza

Non nota: atassia, alterazione dell'equilibrio, epilessia aggravata, cefalea, insonnia

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: vertigine

Patologie vascolari:

Raro: tromboflebite (solo per la forma iniettabile), ipotensione (solo per la forma iniettabile)

Patologie gastrointestinali:

Non nota: dolore addominale, dolore alla parte superiore dell'addome, diarrea, nausea, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: edema angioneurotico, dermatite, prurito, orticaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: astenia

Raro: dolore al sito d'iniezione (solo per la forma iniettabile), piressia (solo per la forma iniettabile)

Esami diagnostici:

Comune: aumento ponderale

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

Non sono stati segnalati ulteriori eventi avversi specificamente correlati al sovradosaggio con piracetam. Il sovradosaggio più elevato riportato con piracetam ha riguardato l'assunzione di 75 g per via orale associata a diarrea emorragica con dolore addominale, che è stata più probabilmente causata dalla dose estremamente elevata di sorbitolo contenuto nella formulazione usata.

Trattamento

In caso di sovradosaggio acuto e significativo, si può procedere allo svuotamento dello stomaco attraverso lavanda gastrica o induzione dell'emesi. Non esistono antidoti specifici per il sovradosaggio di piracetam. Il trattamento sarà quindi sintomatico e potrà includere l'emodialisi. L'efficienza di estrazione del dializzatore per il piracetam è circa 50-60%.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicostimolanti e nootropi, codice ATC: N06BX03

La sostanza attiva, il piracetam, è un pirrolidone (2-oxo-1-pirrolidinacetamide), un derivato ciclico dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA).

I dati disponibili suggeriscono che il meccanismo d'azione di base del piracetam non è né cellulare né organo specifico. Il piracetam si lega fisicamente, ed in modo dipendente dalla dose, alla testa polare di modelli di fosfolipidi di membrana inducendo il ripristino della struttura lamellare della membrana caratterizzato dalla formazione di complessi mobili farmaco-fosfolipidi. Questo probabilmente determina un aumento della stabilità della membrana, permettendo alla membrana e alle proteine transmembrana di mantenere o recuperare la struttura tridimensionale o il ripiegamento essenziale per esercitare la loro funzione.

Il piracetam ha effetti neuronali e vascolari.

A livello neuronale, il piracetam esercita la sua azione sulle membrane in diversi modi.

Negli animali, il piracetam intensifica differenti tipi di neurotrasmissione, essenzialmente attraverso la modulazione post sinaptica della densità e dell'attività dei recettori. Nei soggetti normali così come negli stati di carenza, sia negli animali sia nell'uomo, le funzioni coinvolte nei processi cognitivi come l'apprendimento, la memoria, l'attenzione e lo stato cosciente sono intensificate senza lo sviluppo di effetti sedativi o psicostimolanti. Il piracetam protegge e ristabilisce le capacità cognitive negli animali e nell'uomo a seguito di diversi traumi cerebrali come ipossia, intossicazioni e terapie elettroconvulsive. Protegge dalle modifiche delle funzioni e delle performance indotte dall'ipossia come stimato dalle valutazioni elettroencefalografiche (EEG) e psicometriche.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il piracetam è assorbito rapidamente e quasi completamente per via orale con biodisponibilità assoluta prossima al 100%. Nei soggetti a digiuno, le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte 1 ora dopo la somministrazione. Il cibo non influenza l'entità dell'assorbimento del piracetam ma riduce il valore medio di C_{max} del 17% ed aumenta il valore medio di t_{max} da 1 a 1,5 ore. Dopo somministrazione orale di una singola dose da 3,2 g la concentrazione di picco è stata stimata pari a 84 µg/ml; dopo somministrazione di dosi di 3,2 g, ripetute tre volte al giorno, la concentrazione massima è stata stimata pari a 115 µg/ml.

Distribuzione

Il piracetam non si lega alle proteine plasmatiche ed il suo volume apparente di distribuzione è stato stimato pari a 0,6 l/kg. Il piracetam attraversa la barriera emato-encefalica ed è stato misurato nel liquido cerebrospinale a seguito della somministrazione di una dose singola endovenosa. Nel liquido cerebrospinale la t_{max} è stata raggiunta circa 5 ore dopo la somministrazione e l'emivita è stata circa di 8,5 ore. Nel cervello degli animali, le più elevate concentrazioni di piracetam sono state trovate nella corteccia cerebrale (frontale, parietale e lobi occipitali), nella corteccia cerebellare e nei gangli basali. Il piracetam diffonde in tutti i tessuti ad eccezione del tessuto adiposo, attraversa la barriera placentare e penetra le membrane di globuli rossi isolati.

Biotrasformazione

Il piracetam viene escreto quasi completamente immutato attraverso la filtrazione glomerulare. L'assenza apparente di formazione di metaboliti è confermata anche dal notevole prolungamento della durata dell'emivita plasmatica nei pazienti anurici.

Eliminazione

A seguito di somministrazione endovenosa o orale, l'emivita plasmatica del piracetam negli adulti è di circa 5 ore. La clearance corporea totale apparente di piracetam è di 80-90 ml/min. La principale via di escrezione è quella urinaria attraverso la quale viene eliminata dall'80% al 100% della dose. Il piracetam è eliminato tramite filtrazione glomerulare.

Linearità

La farmacocinetica del piracetam è lineare entro un intervallo di dosi da 0,8 a 12 g. Le caratteristiche farmacocinetiche come l'emivita e la clearance non sono modificate dalla dose e dalla durata del trattamento.

Caratteristiche nei pazienti

Genere

In uno studio di bioequivalenza per confrontare le formulazioni a dosi di 2,4 g, la C_{max} e la AUC sono state approssimativamente il 30% più elevate nelle donne (N=6) rispetto agli uomini (N=6). Comunque la clearance corretta in base al peso corporeo è risultata paragonabile.

Anziani

Negli anziani l'emivita del piracetam è aumentata e l'incremento è correlato con la diminuzione della funzionalità renale in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2 "Posologia").

Bambini

Nessuno studio formale di farmacocinetica è stato condotto su bambini.

Insufficienza renale

La clearance del piracetam è correlata con la clearance della creatinina. Perciò, nei pazienti con insufficienza renale, si raccomanda di adattare la dose giornaliera del piracetam sulla base della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2 "Posologia").

In soggetti anurici con malattia renale allo stadio terminale, l'emivita del piracetam risulta incrementata fino a 59 ore. La frazione di rimozione del piracetam è risultata dal 50 al 60% in una sessione di dialisi tipica di 4 ore.

Insufficienza epatica

L'influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica del piracetam non è stata valutata. Poiché dall'80 al 100% della dose è escreta nelle urine come farmaco immodificato, non è atteso che la sola insufficienza epatica abbia effetti significativi sulla eliminazione del piracetam.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici indicano che il piracetam ha una bassa tossicità potenziale. Studi su singole dosi non hanno dimostrato alcuna tossicità irreversibile a seguito di dosi orali di 10 g/kg in topi, ratti e cani. Nessun organo bersaglio è stato osservato in studi di tossicità cronica, a dosi ripetute, nei topi (fino a 4,8 g/kg/die) e nei ratti (fino a 2,4 g/kg/die). Lievi effetti gastrointestinali (emesi, modifica della consistenza delle feci, incremento del consumo di acqua) sono stati osservati nei cani a seguito di somministrazione orale di piracetam per un anno a dosi crescenti da 1 a 10 g/kg/die. In modo simile, la somministrazione endovenosa fino a 1 g/kg/die per 4-5 settimane in ratti e cani non ha causato tossicità. Studi *in vivo* ed *in vitro* non hanno dimostrato alcun potenziale genotossico e carcinogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nootropil 1200 mg compresse rivestite con film:

Nucleo: Macrogol 6000, silice colloidale anidra, magnesio stearato, croscarmellosa sodica.

Rivestimento: Opadry Y-1-7000 composto da: ipromellosa, titanio diossido, Macrogol 400; Opadry OY-S-29019 composto da ipromellosa e Macrogol 6000.

Nootropil 3 g/15 ml soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso:

Sodio acetato, acido acetico glaciale, acqua per preparazioni iniettabili.

Nootropil 12 g/60 ml soluzione per infusione:

Sodio acetato, acido acetico glaciale, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3. Periodo di validità

Comprese rivestite con film: 4 anni.

Soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso: 5 anni.

Soluzione per infusione: 5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Comprese rivestite con film: blister - scatola da 40

Soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso: fiale in vetro trasparente - scatola da 12

Soluzione per infusione: flacone di vetro trasparente chiuso con una chiusura di gomma composta da elastomeri clorobutilici.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.p.A. - Via Gadames 57 - 20151 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Comprese rivestite con film: A.I.C. 022921098.

Soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso: A.I.C. 022921086.

Soluzione per infusione: A.I.C. 022921074.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Comprese rivestite con film: 13/05/1985 - Rinnovo: Giugno 2010

Soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso: 06/10/1984 - Rinnovo: Giugno 2010

Soluzione per infusione: 06/10/1984 - Rinnovo: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO