

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Memotropil 20%, 12 g/60 ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy pojemnik 60 ml zawiera 12 g piracetamu (*Piracetamum*).

Każdy ml roztworu zawiera 0,2 g piracetamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sód - produkt leczniczy zawiera 0,011 mmol (0,25 mg) sodu w 1 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przezroczysty roztwór, bez zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie mioklonii pochodzenia korowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy należy podawać w zalecanej dawce w infuzji ciągłej przez 24 godziny.

Dawkowanie

Leczenie mioklonii pochodzenia korowego

Początkowo podaje się 7,2 g piracetamu na dobę.

W razie potrzeby dawkę zwiększa się co 3-4 dni o 4,8 g piracetamu na dobę, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 24 g na dobę.

W leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwdrgawkowymi, dawki innych leków powinny być utrzymywane w zalecanych dawkach terapeutycznych. Jeżeli uzyska się poprawę kliniczną, dawki innych leków powinny być zmniejszone, jeśli to możliwe.

Leczenie piracetamem powinno być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się pierwotna choroba mózgu.

U pacjentów z ostrym epizodem może dojść do spontanicznej zmiany objawów, w związku z czym co 6 miesięcy należy podejmować próbę zmniejszenia dawki lub odstawienia produktu leczniczego.

W tym celu dawkę piracetamu należy zmniejszać o 1,2 g co dwa dni (co 3-4 dni w przypadku zespołu Lance i Adamsa, by zapobiec nagłemu nawrotowi choroby).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Zaleca się modyfikację dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek (patrz „*Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*”).

U pacjentów w podeszłym wieku leczonych długotrwale piracetamem niezbędne jest regularne oznaczanie klirensu kreatyniny i ewentualna modyfikacja dawki.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie w zależności od czynności nerek. Należy zapoznać się z poniższą tabelą i dostosować dawkę według przedstawionych danych. Aby korzystać z tabeli należy oznaczyć u pacjenta klirens kreatyniny (CL_{kr}) w ml/min. Klirens w ml/min można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl) za pomocą poniższego wzoru:

$$CL_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ dla kobiet})$$

Czynność nerek	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie wraz z częstotliwością
Norma	>80	zazwyczaj stosowana dawka dobową
Łagodne zaburzenie czynności	50-79	2/3 zazwyczaj stosowanej dawki dobowej
Umiarkowane zaburzenie czynności	30-49	1/3 zazwyczaj stosowanej dawki dobowej
Ciężkie zaburzenie czynności	<30	1/6 zazwyczaj stosowanej dawki dobowej
Schyłkowa niewydolność nerek	--	stosowanie przeciwwskazane

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek zalecane jest dostosowanie dawkowania według tabeli dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Podanie pozajelitowe

Piracetam należy przyjmować doustnie; jeśli wymagane jest podanie pozajelitowe (np. w przypadku trudności z połknięciem, utraty przytomności) piracetam może być podany dożylnie zgodnie z zalecanym dawkowaniem.

Wlew należy podawać w infuzji 24-godzinnej zgodnie z zalecaną dawką dobową. Leczenie można kontynuować przy użyciu piracetamu w postaci tabletek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne piroolidonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Schyłkowa niewydolność nerek (nerkowy klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min)
- Krwawienie śródmózgowe
- Płaszawica Huntingtona

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Memotropil 20% należy stosować ostrożnie:

- u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ piracetam jest wydalany głównie przez nerki w postaci niezmienionej (patrz punkt 4.2);
- u pacjentów z ciężkim krwotokiem, u pacjentów z ryzykiem wystąpienia krwawienia (jak u pacjentów z owrzodzeniem przewodu pokarmowego), u pacjentów z zaburzeniami hemostazy, u pacjentów po krwotoku mózgowo-naczyniowym, u pacjentów poddawanych ciężkim zabiegom chirurgicznym (w tym zabiegom stomatologicznym) oraz u pacjentów przyjmujących

- antykoagulanty lub leki antyagregacyjne (w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w małych dawkach) ze względu na wpływ piracetamu na agregację płytek krwi (patrz punkt 5.1);
- u pacjentów w podeszłym wieku w przypadku długotrwałego leczenia wymagana jest regularna ocena klirensu kreatyniny, aby w razie potrzeby umożliwić dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Przerwanie przyjmowania produktu leczniczego

Należy unikać nagłego przerywania leczenia piracetamem u pacjentów z mioklonią, ponieważ może wywołać to nawrót choroby lub napad drgawek.

Produkt leczniczy zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera 0,25 mg sodu w 1 ml roztworu. Pojemnik 60 ml zawiera 15 mg sodu co odpowiada 0,75% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Hormony tarczycy

Zanotowano przypadki splątania, drażliwości i bezsenności podczas stosowania leku równocześnie z produktem tarczycy (T₃ + T₄).

Acenokumarol

Zgodnie z wynikami opublikowanego badania w metodologii pojedynczo ślepej próby z udziałem pacjentów z ciężką nawracającą zakrzepicą żylną piracetam w dawce 9,6 g na dobę nie miał wpływu na wielkość dawki acenokumarolu potrzebnej do utrzymania wskaźnika INR na poziomie 2,5-3,5, jednak dodanie piracetamu w dawce 9,6 g na dobę (w porównaniu z efektami stosowania samego tylko acenokumarolu) prowadziło do istotnego zmniejszenia agregacji płytek, zmniejszenia uwalniania β-tromboglobuliny, stężenia fibrynogenu i czynników von Willebranda (VIII : C; VIII : vW : Ag; VIII : vW : RCo) oraz zmniejszenia lepkości krwi pełnej i osocza.

Interakcje farmakokinetyczne

Nie należy oczekiwać znacznych zmian farmakokinetyki piracetamu pod wpływem innych leków, gdyż około 90% dawki piracetamu wydalana się z moczem w postaci niezmienionej.

W badaniach *in vitro* piracetam w stężeniu 142, 426 i 1422 µg/ml nie hamuje izoform CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 4A9/11 ludzkiego cytochromu P450. Obserwowano słabe działanie hamujące piracetamu w stężeniu 1422 µg/ml na izoformy CYP 2A6 (21%) i 3A4/5 (11%). Jest jednak prawdopodobne, że wartości Ki hamowania tych dwóch izoform przez piracetam są o wiele większe niż 1422 µg/ml. Z tego względu prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń metabolizmu innych leków pod wpływem piracetamu jest niewielkie.

Leki przeciwpadaczkowe

Piracetam w dawce dobowej 20 g podawany przez 4 tygodnie nie zmieniał wartości największego ani najmniejszego stężenia w surowicy leków przeciwpadaczkowych (karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, kwasu walproinowego) u chorych na padaczkę otrzymujących stałe dawki tych leków.

Alkohol

Równoczesne podawanie alkoholu nie miało wpływu na stężenie piracetamu w surowicy. Podanie dawki 1,6 g piracetamu doustnie nie wpływało na stężenie alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania piracetamu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie dostarczają dowodów na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie piracetamu na ciążę, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu i rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Piracetam przenika przez barierę łożyskową. Stężenie leku we krwi noworodków jest równe około 70-90% stężenia we krwi matki. Nie należy podawać piracetamu kobietom w ciąży, chyba że jest to

konieczne a korzyści przewyższają ryzyko wynikające ze stosowania piracetamu lub stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia piracetamem.

Karmienie piersią

Piracetam przenika do mleka kobiet karmiących.

Z tego względu należy unikać stosowania piracetamu w okresie karmienia piersią lub zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia piracetamem. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię piracetamem, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikające z leczenia piracetamem dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Piracetam może wywołać działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: senność, nerwowość, hiperkinezę i depresję. Dlatego należy poinformować pacjenta o niebezpieczeństwie związanym z prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Kliniczne lub farmakokliniczne badania kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą, których ilościowe dane dotyczące bezpieczeństwa są dostępne (wyodrębnione z dokumentacji UCB Documentation Data Bank na miesiąc czerwiec 1997), obejmowały ponad 3000 pacjentów otrzymujących piracetam, niezależnie od wskazania, postaci, dawki dobowej czy charakterystyki populacji.

Lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu są wymienione poniżej zgodnie z obowiązującą klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością ich występowania.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według następującej częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$),

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są niewystarczające żeby jednoznacznie oszacować częstość występowania działań niepożądanych w leczonej populacji.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						zaburzenia krwotoczne
Zaburzenia układu immunologicznego						reakcje anafilaktoidalne, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		nerwowość	depresja			pobudzenie, lęk, splątanie, omamy

Zaburzenia układu nerwowego		hiperkine zja	senność			ataksja, zaburzenia równowagi, nasilająca się padaczka, bóle głowy, bezsenność
Zaburzenia ucha i błędnika						zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe				zakrzepowe zapalenie żył, hipotensja		
Zaburzenia żołądka i jelit						bóle w obrębie jamy brzusznej, bóle w nadbrzuszu, biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						obrzęk naczynioruchowy, zapalenie skóry, świąd, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			astenia	ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka		
Badania diagnostyczne		wzrost masy ciała				

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie zgłoszono dodatkowych działań niepożądanych towarzyszących przedawkowaniu piracetamu. Podczas stosowania bardzo dużych dawek produktu leczniczego istnieje możliwość nasilenia objawów niepożądanych.

U pacjentów z niewydolnością nerek może wystąpić kumulacja piracetamu.

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka w przypadku przedawkowania piracetamu. W razie przedawkowania

należy zastosować leczenie objawowe. Należy podawać dużą ilość płynów i kontrolować wydalanie moczu. Hemodializa usuwa piracetam. Wydajność hemodializy dla piracetamu wynosi 50-60%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychostymulujące, środki stosowane w ADHD i leki nootropowe, kod ATC: N06BX03

Piracetam - cykliczna pochodna kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), jest lekiem psychotropowym, należącym do podgrupy leków nootropowych.

Mechanizm działania piracetamu na komórki nerwowe nie został poznany.

Z dostępnych danych wynika, że podstawowy mechanizm działania piracetamu nie jest swoisty ani dla określonego rodzaju komórek, ani dla określonego narządu. W modelach błon fosfolipidowych piracetam wiąże się fizycznie, proporcjonalnie do wielkości dawki, z grupą polarną, zapoczątkowując proces odtwarzania struktury błony przez tworzenie ruchomych kompleksów cząsteczek leku i fosfolipidów. To prawdopodobnie poprawia stabilność błony, dzięki czemu białka błonowe lub przezbłonowe utrzymują lub odzyskują odpowiednią strukturę trójwymiarową pozwalającą im na spełnianie ich prawidłowych funkcji.

Piracetam modyfikuje właściwości reologiczne krwi, oddziałując na płytki krwi, krwinki czerwone i ścianki naczyń krwionośnych. Piracetam zwiększa elastyczność erytrocytów oraz zmniejsza agregację płytek krwi, zmniejsza przyleganie erytrocytów do ścian naczyń krwionośnych i skurcz naczyń włosowatych.

Wpływ na krwinki czerwone

U chorych na niedokrwistość sierpowatokrwinkową piracetam wpływa korzystnie na zdolność błony komórkowej erytrocytów do odkształcania się (elastyczność), obniża lepkość krwi i zapobiega zlepianiu się krwinek czerwonych.

Wpływ na płytki krwi

W badaniach otwartych przeprowadzonych u zdrowych ochotników i osób, u których występowało zjawisko Raynauda, leczenie wzrastającymi dawkami piracetamu (dawka maksymalna 12 g) powodowało proporcjonalne do wielkości dawki hamowanie czynności płytek krwi w porównaniu ze stanem sprzed leczenia (testy agregacji pod wpływem ADP, kolagenu, adrenaliny i β TG) bez znamienego zmniejszenia ich liczby. W tych badaniach stwierdzono wydłużenie czasu krwawienia pod wpływem piracetamu.

Wpływ na naczynia krwionośne

U zdrowych ochotników piracetam zmniejszał przyleganie erytrocytów do śródbłonna naczyń krwionośnych oraz bezpośrednio pobudzał syntezę prostacykliny w niezmiennym śródbłonku.

Wpływ na czynniki krzepnięcia krwi

U zdrowych ochotników w porównaniu ze stanem sprzed leczenia piracetam w dawkach do 9,6 g zmniejszał stężenie fibrynogenu i czynników von Willebranda (VIII: C; VIII R : AG; VIII R : vW) w osoczu o 30-40% oraz wydłużał czas krwawienia.

U osób z samoistnym oraz wtórnym zjawiskiem Raynauda piracetam stosowany w dawce 8 g na dobę przez 6 miesięcy zmniejszał (w porównaniu ze stanem sprzed leczenia) stężenie fibrynogenu i czynników von Willebranda (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW (RCF)) w osoczu o 30-40% oraz zmniejszał lepkość osocza i wydłużał czas krwawienia.

W innym badaniu z udziałem zdrowych ochotników nie stwierdzono żadnych statystycznie istotnych różnic między piracetamem (w dawkach do 12 g dwa razy na dobę) i placebo pod względem wpływu na hemostazę i czas krwawienia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Piracetam nie wiąże się z białkami osocza.

Objętość dystrybucji wynosi około 0,6 l/kg. Piracetam przenika przez barierę krew-mózg, czego dowodem jest wykrywanie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu dożylnym. Wskaźnik t_{max} dla płynu mózgowo-rdzeniowego wynosił około 5 godzin, a okres półtrwania około 8,5 godziny.

U zwierząt największe stężenia piracetamu w mózgu stwierdzano w korze mózgu (w płacie czołowym, ciemieniowym i potylicznym), w korze mózdzku i zwojach podstawy mózgu. Piracetam przenika do wszystkich tkanek z wyjątkiem tkanki tłuszczowej, przenika przez barierę łożyskową i przez błony komórkowe izolowanych erytrocytów.

Metabolizm

Piracetam nie ulega przemianie w ustroju. Dowodami potwierdzającymi brak metabolizmu jest znacznie wydłużony okres półtrwania w osoczu u pacjentów z bezmoczem i fakt wykrywania większości przyjętej dawki piracetamu w moczu.

Eliminacja

Okres półtrwania $t_{0,5}$ piracetamu wynosi około 5 godzin. Okres półtrwania zwiększa się u osób w podeszłym wieku (głównie z powodu zmniejszenia klirensu nerkowego) oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Całkowity klirens ustrojowy wynosi 80-90 ml/min. Lek wydalą się głównie z moczem (80-100% dawki). Wydalanie odbywa się w procesie przesączania kłębuszkowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań przedklinicznych wskazują na małą potencjalną toksyczność piracetamu. Po podaniu pojedynczych dawek (10 g/kg mc. u myszy, szczurów i psów) nie obserwowano nieodwracalnych działań toksycznych. W badaniach oceniających skutki podania dawek wielokrotnych i toksyczność przewlekłą u myszy (dawki 4,8 g/kg mc. na dobę) i szczurów (dawki do 2,4 g/kg mc. na dobę) nie stwierdzono wpływu toksycznego na narządy organizmu.

Dożylne podawanie piracetamu w dawkach do 1 g/kg mc. na dobę przez okres 4-5 tygodni u szczurów i psów również nie prowadziło do toksycznych działań niepożądanych.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzano działania genotoksycznego ani kancerogennego piracetamu.

U psów, którym podawano piracetam przez rok w zwiększanych dawkach od 1 do 10 g/kg mc. na dobę, obserwowano łagodne zaburzenia ze strony układu pokarmowego (wymioty, zmiana konsystencji kału, zwiększone spożycie wody).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny

Kwas octowy

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Memotropil 20%, roztwór do infuzji nie należy mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w suchym miejscu, w temperaturze do 25°C, chronić od światła oraz przed działaniem par i gazów aktywnych chemicznie lub o intensywnym zapachu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy formowany z adapterem typu InsoCap, opatrzony etykietą, zawierający 60 ml roztworu, wraz z ulotką w pudełku tekturowym. Numer serii i termin ważności są wytłoczone na pojemniku.

Opakowanie (tekturowe pudełko) zawiera 1 lub 20 pojemników.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Pojemnik polietylenowy po sprawdzeniu szczelności oraz zerwaniu folii zabezpieczającej należy podłączyć do zestawu z igłą dwukanałową.

Nie należy używać roztworu pozostałego po infuzji.

Nie należy stosować produktu leczniczego w razie wystąpienia widocznych zmian w roztworze.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8964

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.09.2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.09.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.12.2020 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna
z Zawiadomieniem URPL nr DZL-ZLN.4020.2089.2020.2.JS3 z dnia 14.12.2020 r.