

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nootropil 1200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1200 mg piracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 µmol (ali 2,3 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, podolgovata tableta z razdelilno zarezo in oznako N/N.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nootropil je pri odraslih indicirano za:

- simptomatsko zdravljenje kognitivnih oškodovanosti, kot so motnje spomina in motnje pozornosti,
- zdravljenje mioklonusa zaradi kortikalne okvare, kot monoterapija ali v kombinaciji,
- zdravljenje vrtoglavice in sorodnih motenj ravnotežja, z izjemo omotice vazomotoričnega ali psihičnega izvora,
- profilakso vazookluzivnih kriz zaradi srpastocelične anemije.

Zdravilo Nootropil je pri otrocih indicirano:

- kot pomoč pri zdravljenju disleksije v kombinaciji z ustreznimi drugimi ukrepi, npr. govorno zdravljenje pri otrocih, starejših od 8 let in mladostnikih,
- za profilakso vazookluzivnih kriz zaradi srpastocelične anemije pri otrocih, starejših od 3 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje mioklonusa zaradi kortikalne okvare

Začetni dnevni odmerek je 7,2 g piracetama; ta odmerek se povečuje po 4,8 g na tri do štiri dni do največje skupne količine 24 g, razdeljene na dva ali tri odmerke.

Zdravljenje z drugimi antimikloničnimi zdravili je treba ohraniti v istem odmerku. Glede na doseženi klinični učinek naj bi, če je mogoče, odmerek teh zdravil nato zmanjšali.

Ko se zdravljenje s piracetamom enkrat začne, ga je treba nadaljevati, dokler traja osnovna možganska bolezen.

Pri bolnikih z akutno epizodo lahko sčasoma pride do spontanega izboljšanja bolezni, zato je treba vsakih 6 mesecev zdravljenje zmanjšati ali ukiniti (postopno zmanjševanje odmerka piracetama za 1,2 g na vsaka dva dni (v primeru sindroma Lancea in Adamsa na tri ali štiri dni), s čimer preprečimo možnost nenadnega recidiva bolezni ali pojav odtegnitvenih napadov krčev).

Simptomatsko zdravljenje kognitivnih oškodovanosti

Priporočeni dnevni odmerek je 2,4 do 4,8 g piracetama, razdeljen na dva ali tri odmerke.

Zdravljenje vrtoglavice

Priporočeni dnevni odmerek je 2,4 do 4,8 g piracetama, razdeljen na dva ali tri odmerke.

Profilaksa vazookluzivnih kriz zaradi srpastocelične anemije

Priporočeni dnevni odmerek piracetama za profilakso je 160 mg/kg peroralno v štirih deljenih odmerkih. Odmerek, nižji od 160 mg/kg na dan, oz. neredno jemanje imata lahko za posledico recidiv vazookluzivnih kriz.

Pediatrična populacija

Kot pomoč pri zdravljenju disleksije v kombinaciji z ustreznimi drugimi ukrepi

Pri otrocih od 8. leta starosti in pri mladostnikih je priporočeni dnevni odmerek 3,6 g piracetama, razdeljen na dva odmerka.

Profilaksa vazookluzivnih kriz zaradi srpastocelične anemije

Priporočeni dnevni odmerek piracetama za profilakso je 160 mg/kg peroralno v štirih deljenih odmerkih. Odmerek, nižji od 160 mg/kg na dan, oz. neredno jemanje imata lahko za posledico recidiv vazookluzivnih kriz.

Zdravilo Nootropil je mogoče v priporočeni dnevni shemi odmerjanja (mg/kg) uporabiti pri otrocih s srpastocelično anemijo od 3. leta starosti dalje. Zdravilo Nootropil je bilo uporabljeno pri omejenem številu otrok, starih od 1 do 3 let.

Starostniki

Odmerek je priporočljivo prilagoditi pri starostnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte "Okvara ledvic").

Pri dolgotrajnem zdravljenju starostnikov je potrebno redno spremljanje očistka kreatinina, da bi zagotovili prilagoditev odmerjanja, če je potrebna.

Okvara ledvic

Glede na delovanje ledvic je za posameznega bolnika potrebno prilagoditi dnevni odmerek skladno s spodnjo tabelo. Iz kreatinina v serumu (mg/dl) je treba oceniti bolnikov očistek kreatinina (OC_{kr}) v ml/s po naslednji formuli:

$$OC_{kr} = \frac{[140 - \text{starost (leta)}] \times \text{telesna masa (kg)}}{72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ za ženske})$$

Skupina	očistek kreatinina (ml/min)	očistek kreatinina (ml/s)	Odmerjanje in pogostnost
normalno delovanje ledvic	> 80	> 1,33	običajni dnevni odmerek, razdeljen v 2 do 4 odmerke
blaga okvara ledvic	50 – 79	0,83 – 1,32	2/3 običajnega dnevnega odmerka, razdeljenega v 2 ali 3 odmerke

zmerna okvara ledvic	30 – 49	0,5 – 0,82	1/3 običajnega dnevnega odmerka, razdeljenega v 2 odmerka
huda okvara ledvic	< 30	< 0,5	1/6 običajnega dnevnega odmerka, 1 enkratni odmerek
končna ledvična odpoved	–	–	piracetam je kontraindiciran

Okvara jeter

Pri bolnikih, ki imajo samo okvaro jeter, odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z okvaro jeter in ledvic pa je odmerek priporočljivo prilagoditi (glejte "Okvara ledvic").

Način uporabe

Zdravilo Nootropil je treba jemati peroralno s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti z zadostno količino tekočine.

Dnevni odmerek je priporočljivo razdeliti na dva do štiri odmerke.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali druge pirolidonske derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Piracetam je kontraindiciran pri bolnikih z možgansko krvavitvijo in bolnikih s končno ledvično odpovedjo.

Piracetam se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki trpijo za Huntingtonovo horeo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vpliv na agregacijo trombocitov

Zaradi vpliva piracetama na agregacijo trombocitov (glejte poglavje 5.1) je potrebna previdnost pri bolnikih s hudimi krvavitvami, pri bolnikih s tveganjem za krvavitve, kot je gastrointestinalni ulkus, pri bolnikih z osnovnimi motnjami hemostaze, pri bolnikih, ki so imeli hemoragični cerebrovaskularni insult v anamnezi, pri bolnikih po večjih kirurških posegih vključno z dentalnimi posegi in pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulacijska ali antiagregacijska zdravila, vključno z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline.

Okvara ledvic

Piracetam se izloča skozi ledvice, zato je potrebna previdnost v primeru ledvične insuficience (glejte poglavje 4.2).

Starostniki

Pri dolgotrajnem zdravljenju starostnikov je potrebno redno spremljanje očistka kreatinina, da lahko zagotovimo prilagoditev odmerjanja, če je potrebno (glejte poglavje 4.2).

Prekinitev zdravljenja

Pri bolnikih z mioklonusom je treba paziti, da se zdravljenje ne prekine nenadno, ker lahko takšna prekinitev izzove relaps bolezni ali odtegnitvene napade krčev.

Profilaksa vazookluzivnih kriz zaradi srpastocelične anemije

Pri profilaksi vazookluzivnih kriz zaradi srpastocelične anemije, se lahko pri odmerkih piracetama, manjših od 160 mg/kg na dan, oz. pri nerednem jemanju, pojavijo recidivi vazookluzivnih kriz.

Opozorila v zvezi s pomožnimi snovmi

To zdravilo vsebuje 2,3 mg natrija na eno filmsko obloženo tableto in približno 46 mg natrija na največji dnevni odmerek (24 g piracetama), kar je enako 2,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za

odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Pričakovana možnost interakcij, ki bi spremenile farmakokinetiko piracetama, je majhna, saj se približno 90 % odmerka piracetama izloči v seču v nespremenjeni obliki.

Piracetam *in vitro* v koncentracijah 142, 426 in 1422 µg/ml ne zavira izo oblik humanega jetrnega encima citokrom P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 4A9/11). Pri 1422 µg/ml so opazili manjši zaviralni učinek na CYP 2A6 (21 %) in 3A4/5 (11 %), vendar vrednosti K_i za zavrtje teh dveh izooblik CYP verjetno precej presegata 1422 µg/ml. Zato presnovne interakcije piracetama z drugimi zdravili niso verjetne.

Ščitnični hormoni

Med sočasnim zdravljenjem s ščitničnim hormonom ($T_3 + T_4$) so opisani neželeni učinki kot so zmedenost, razdražljivost in motnje spanja.

Acenokumarol

V objavljeni enojni slepi študiji pri bolnikih s hudo ponavljajočo se vensko trombozo piracetam v odmerku 9,6 g/dan ni zahteval prilagoditve odmerka acenokumarola, potrebnega za doseganje INR od 2,5 do 3,5. V primerjavi z učinki acenokumarola samega, pa je dodatek 9,6 g piracetama/dan pomembno zmanjšal agregacijo trombocitov, sproščanje β -tromboglobulina, raven fibrinogena in von Willebrandovih faktorjev (VIII : C; VIII : vW : Ag; VIII : vW : RCo) ter viskoznost krvi in plazme.

Antiepileptiki

Dnevni odmerek piracetama 20 g po 4 tednih jemanja ni spremenil največjih in najmanjših serumskih koncentracij antikonvulzivov (karbamazepina, fenitoina, fenobarbitona, valproata) pri bolnikih z epilepsijo, ki so prejeli stalne odmerke.

Alkohol

Sočasno uživanje alkohola ni vplivalo na serumsko koncentracijo piracetama, peroralni odmerek 1,6 g piracetama pa ni spremenil koncentracije alkohola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi piracetama pri nosečnicah ni ustreznih podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni/fetalni razvoj, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Piracetam prehaja skozi placento. Koncentracija zdravila v novorojenčkovem telesu je približno 70 do 90 % materine koncentracije. Piracetama se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno, ko so pričakovane koristi večje od možnega tveganja in ko klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s piracetamom.

Dojenje

Piracetam se izloča v materino mleko. Zato naj ga med obdobjem dojenja ne bi uporabljali oz. naj bi med zdravljenjem z njim dojenje prekinili. Pri sprejetju odločitve o prekinitvi dojenja ali prekinitvi zdravljenja s piracetamom je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za mater.

Plodnost

Na voljo ni kliničnih podatkov o vplivu piracetama na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Potrebno je upoštevati, da glede na opažene neželene učinke zdravilo Nootropil lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana klinična ali farmakološka preskušanja, za katera so na voljo kvantificirani podatki o varnosti (povzeti iz podatkovne zbirke UCB Documentation Data Bank junij 1997), so vključevala več kot 3000 preiskovancev, ki so dobivali piracetam ne glede na indikacijo, obliko zdravila, dnevni odmerek ali populacijske značilnosti.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih študijah in neželeni učinki dobljeni iz izkušenj v obdobju trženja, so navedeni spodaj po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost je opredeljena na naslednji način:
zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100, < 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000, < 1/100$), redki ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).
Podatkov dobljenih iz izkušenj v obdobju trženja ni dovolj, da bi lahko potrdili oceno pojavnosti neželenih učinkov v populaciji, ki naj bi bila zdravljena.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

neznana: hemoragične motnje

Bolezni imunskega sistema

neznana: anafilaktoidna reakcija, preobčutljivost

Psihiatrične motnje

pogosti: nervoznost
občasni: depresija, somnolenca
neznana: agitacija, anksioznost, zmedenost, halucinacije

Bolezni živčevja

pogosti: hiperkinezija
neznana: ataksija, okvarjeno ravnotežje, poslabšanje epilepsije, glavobol, nespečnost

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

neznana: vrtoglavica

Bolezni prebavil

neznana: bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, driska, navzeja, bruhanje

Bolezni kože in podkožja

neznana: angionevrotični edem, dermatitis, srbenje, urtikarija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni: astenija

Preiskave

pogosti: povečana telesna masa

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

O dodatnih neželenih učinkih, še zlasti v povezavi s prevelikim odmerjanjem, niso poročali. Največji prekomerni odmerek o katerem so poročali, je bilo peroralno zaužitje 75 g piracetama. Krvava driska z bolečino v trebuhu je bila najverjetneje povezana z izjemno velikim odmerkom sorbitola v uporabljeni formulaciji.

Obvladovanje

V primeru akutnega, pomembno prevelikega odmerjanja, se lahko želodec izprazni z izpiranjem ali s sproženjem bruhanja. Za preveliko odmerjanje piracetama ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja je simptomatsko in lahko vključuje hemodializo. Ekstrakcijska učinkovitost dializatorja je pri piracetamu od 50 do 60 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, drugi psihostimulansi in učinkovine za obnavljanje celic
CŽS
Oznaka ATC: N06B X03

Piracetam je pirolidon (2-okso-1-pirolidin-acetamid), ciklični derivat gamaaminomaslene kisline (GABA).

Mehanizem delovanja

Razpoložljivi podatki kažejo, da temeljni mehanizem delovanja piracetama ni niti celično niti organsko specifičen. Piracetam se, odvisno od odmerka, fizikalno veže v membranskih modelih na polarno glavo fosfolipidov in inducira obnovo membranske lamelarne zgradbe, za katero je značilna tvorba mobilnih kompleksov zdravilo-fosfolipid. To verjetno doprinese k izboljšani membranski stabilnosti, kar membranskim in transmembranskim beljakovinom omogoča, da ohranijo ali obnovijo trodimenzionalno zgradbo oz. nagubanost, ključno za njihovo funkcijo.

Piracetam ima nevronske in žilne učinke.

Farmakodinamični učinki

Na nivoju nevronov poteka njegova membranska aktivnost na različne načine. Pri živalih piracetam povečuje različne vrste nevrotransmisije, predvsem preko postsinaptične modulacije gostote in aktivnosti receptorjev.

Pri živalih in ljudeh je okrepil funkcije, vpletene v kognitivne procese, npr. učenje, spomin, pozornost in zavest, in sicer tako pri normalnih preiskovancih kot pri preiskovancih z deficitarnimi stanji, ne da bi se pojavili sedativni ali psihostimulantni učinki.

Piracetam pri živalih in ljudeh varuje in obnavlja kognitivne sposobnosti po različnih možganskih poškodbah, npr. hipoksiji, zastrupitvah in elektrokonvulzivnem zdravljenju. Z elektroencefalografskim (EEG) in psihometričnim ocenjevanjem so ugotovili, da varuje funkcijo in delovanje možganov pred poškodbami zaradi hipoksije.

Hemoreološki učinki piracetama so na trombocite, eritrocite in žilne stene z izboljšanjem deformabilnosti eritrocitov ter z zmanjšanjem agregacije trombocitov, adhezije eritrocitov na žilne stene in kapilarnega vazospazma.

- Učinki na eritrocite:

Pri bolnikih s srpastocelično anemijo piracetam izboljša deformabilnost eritrocitne membrane, zmanjša viskoznost krvi in prepreči nastajanje t.i. »rouleauxov«.

- Učinki na trombocite:

V odprtih študijah na zdravih prostovoljcih in na bolnikih z Raynaudovim fenomenom so bili naraščajoči odmerki piracetama do 12 g povezani z od odmerka odvisnim zmanjšanjem funkcije trombocitov v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem (testi agregacije izzvani z ADP, kolagenom, adrenalinom in sproščanjem β TG), brez pomembne spremembe števila trombocitov. V teh študijah je piracetam podaljšal čas krvavitve.

- Učinki na žile:

V študijah pri živalih je piracetam zavrl vazospazem in preprečil učinke različnih spazmogenih snovi. Ni povzročil vazodilatacije in hipotenzije in ni izzval fenomena "kradeža", niti zmanjšal ali preprečil povratnega toka.

Pri zdravih prostovoljcih je zmanjšal adhezijo eritrocitov na žilni endotelij in neposredno stimuliral sintezo prostaciklina v zdravem endoteliju.

- Učinki na koagulacijske faktorje:

Pri zdravih prostovoljcih je piracetam v odmerkih do 9,6 g v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem zmanjšal plazemsko koncentracijo fibrinogena in von Willebrandovih faktorjev (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW) za 30 do 40 % ter podaljšal čas krvavitve.

Tako pri bolnikih s primarnim kot sekundarnim Raynaudovim fenomenom je piracetam v odmerku 8 g/dan v teku 6 mesecev, v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem, zmanjšal plazemsko koncentracijo fibrinogena in von Willebrandovih faktorjev (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW (RCF)) za 30 do 40 %, zmanjšal viskoznost plazme in podaljšal čas krvavitve.

Druga študija pri zdravih prostovoljcih ni pokazala statistično značilne razlike med piracetamom (v odmerku do 12 g 2-krat na dan) in placebom glede parametrov hemostaze in časa krvavitve.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični profil piracetama je linearen in neodvisen od časa ter se v širokem območju odmerkov interindividualno malo razlikuje. To je skladno z veliko permeabilnostjo, veliko topnostjo in minimalno presnovo piracetama. Plazemski razpolovni čas piracetama je 5 ur. Podoben je pri odraslih prostovoljcih in pri bolnikih. Podaljšan je pri starostnikih (v prvi vrsti zaradi zmanjšane ledvičnega očistka) in pri bolnikih z ledvično okvaro. Ravnotežno koncentracijo v plazmi doseže v 3 dneh od uporabe.

Absorpcija

Piracetam se po peroralni uporabi hitro in v veliki meri absorbira. Pri osebah, ki so prejeli piracetam na tešče, doseže največjo koncentracijo v plazmi 1 uro po zaužitju. Absolutna biološka uporabnost peroralnih pripravkov piracetama je okrog 100 %. Hrana ne vpliva na obseg absorpcije piracetama, a zmanjša C_{maks} za 17 % in podaljša t_{maks} z 1 na 1,5 ure. Največja koncentracija po enkratnem peroralnem odmerku 3,2 g je tipično 84 μ g/ml, po večkratnem odmerku 3,2 g trikrat na dan pa 115 μ g/ml.

Porazdelitev

Piracetam ni vezan na beljakovine v plazmi, njegov volumen distribucije je približno 0,6 l/kg. Prehaja skozi krvnomožgansko pregrado, saj so ga po intravenski uporabi izmerili v cerebrospinalnem

likvorju. Njegov t_{maks} v cerebrospinalnem likvorju je približno 5 ur, razpolovni čas pa približno 8,5 ure. Pri živalih so največjo koncentracijo piracetama izmerili v možganih v možganski skorji (čelnem, temenskem in zatilnem režnju), skorji malih možganov in bazalnih ganglijih. Piracetam difundira v vsa tkiva razen v maščevje, prehaja skozi placento in prodira v membrane izoliranih eritrocitov.

Biotransformacija

Ni znano, da bi se piracetam v človeškem telesu presnavljal. To potrjuje dolg plazemski razpolovni čas pri anurnih bolnikih in izdatno izločanje matične spojine v seču.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas piracetama pri odraslih je približno 5 ur in sicer tako po intravenski kot po peroralni uporabi. Navidezni celotni telesni očistek je 80-90 ml/min, tj. 1,33-1,5 ml/s. Glavna pot izločanja je s sečem, v katerem se izloči od 80 do 100 % odmerka. Piracetam se izloča z glomerulno filtracijo.

Linearnost

Farmakokinetika piracetama je linearna v odmernem območju od 0,8 do 12 g.

Farmakokinetične spremenljivke, npr. razpolovni čas in očistek, se ne spreminjajo glede na odmere in trajanje zdravljenja.

Starostniki

Pri starostnikih je razpolovni čas piracetama podaljšan; podaljšanje je povezano z zmanjšanjem delovanja ledvic v tej populaciji (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Izvedena ni bila nobena formalna študija farmakokinetike pri otrocih.

Okvara ledvic

Očistek piracetama korelira z očistkom kreatinina. Zato je pri bolnikih z okvaro ledvic dnevni odmerek priporočljivo prilagoditi očistku kreatinina (glejte poglavje 4.2).

Pri anurnih bolnikih s končno ledvično odpovedjo se razpolovni čas piracetama podaljša do 59 ur. Frakcijska odstranitev piracetama med tipično 4-urno dializo znaša od 50 do 60 %.

Okvara jeter

Vpliv jetrne okvare na farmakokinetiko piracetama ni bil ocenjen. Ker se 80 do 100 % odmerka piracetama izloči v seču kot nespremenjen, ni pričakovati, da bi sama jetrna okvara pomembno vplivala na eliminacijo piracetama.

Ostale posebne skupine bolnikov

Spol

V bioekvivalenčni študiji so primerjali C_{maks} in AUC v odmerku 2,4 g med spoloma. C_{maks} in AUC pri ženskah ($N = 6$) sta bili približno 30 % večji kot pri moških ($N = 6$), očistek, prilagojen na telesno maso, pa je bil primerljiv.

Rasa

Formalnih študij o vplivu rase na farmakokinetiko niso opravili. Primerjave navzkrižnih študij, ki so zajele belce in Azijce, kažejo, da je farmakokinetika piracetama med rasama primerljiva. Ker se piracetam izloča v prvi vrsti skozi ledvica in ker ni pomembnega vpliva rase na očistek kreatinina, ni pričakovati razlik v farmakokinetiki pri različnih rasah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki kažejo, da ima piracetam majhen toksični potencial. Študije enkratnega odmerka pri miših, podganah in psih po peroralnih odmerkih 10 g/kg niso pokazale nobenih ireverzibilnih toksičnih učinkov. V študijah kronične toksičnosti pri večkratnih odmerkih pri miših (do 4,8 g/kg na

dan) in podganah (do 2,4 g/kg na dan) niso ugotovili nobenega tarčnega organa za toksične učinke. Pri psih, ki so peroralno dobivali piracetam eno leto (odmerke so jim povečevali od 1 do 10 g/kg na dan), so opazali blage učinke na gastrointestinalni trakt (siljenje na bruhanje, spremenjeno gostoto blata, povečano pitje vode). Prav tako tudi intravenska uporaba odmerkov do 1 g/kg na dan v teku 4-5 tednov pri podganah in psih ni povzročila toksičnih učinkov.

Študije *in vitro* in *in vivo* niso pokazale genotoksičnega ali karcinogenega potenciala.

Študije na živalih kažejo, da piracetam ne vpliva na plodnost podganjih samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

makrogol 6000

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

premreženi natrijev karmelozat

Filmska obloga

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol 400

makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Termooblikovani pretisni omoti iz PVC/aluminija.

Velikosti pakiranja: škatla z 20 tabletami (2 x 10 tablet) v pretisnem omotu

škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet) v pretisnem omotu

škatla s 60 tabletami (6 x 10 tablet) v pretisnem omotu

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Advanz Pharma Limited, Unit 17, Northwood House, Northwood Crescent, Dublin 9, D09 V504, Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/01124/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.04.2002

Datum zadnjega podaljšanja: 16.05.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.09.2025