

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nootropil 1200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Piracetam 1200 mg/tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvite, avlange, filmdrasjerte tabletter med delestrek, merket med N/N.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av kortikal myoklonus.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt startdose er 7,2 g/dag, som økes med 4,8 g hver tredje til fjerde dag til en maksimumsdose på 24 g/dag, fordelt på to eller tre doser.

Ved samtidig behandling med andre anti-myokloniske preparater, bør doseringen av disse være uendret. Dersom pasientens kliniske status forbedres, bør doseringen av andre preparater mot myoklonus reduseres, hvis mulig.

Når behandlingen med piracetam har startet, bør den fortsette så lenge den opprinnelige cerebrale sykdommen er tilstede. Hos pasienter med en akutt episode kan spontan utvikling forekomme over tid, og det bør hver 6. måned gjøres et forsøk på å redusere eller seponere behandlingen. Dette bør gjøres ved å redusere dosen av piracetam med 1,2 g annenhver dag (hver tredje eller fjerde dag ved Lance-Adams syndrom), for å unngå mulige plutselige tilbakefall eller seponeringsanfall.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av piracetam til behandling av kortikal myoklonus hos barn har ikke blitt fastslått.

Eldre

Dosejustering er anbefalt hos eldre med nedsatt nyrefunksjon (se "Pasienter med nedsatt nyrefunksjon" nedenfor). Ved langtidsbehandling hos eldre skal kreatininclearance evalueres regelmessig for å kunne tilpasse dosen ved behov.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Den daglige dosen må tilpasses individuelt ut fra nyrefunksjonen. Dosen justeres iht. tabellen nedenfor. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CLcr) i ml/minutt. CLcr i ml/minutt kan beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$\text{Clcr} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

Gruppe	Kreatininclearance (ml/minutt)	Dose og hyppighet
Normal	> 80	Vanlig daglig dose, fordelt på 2 til 4 doser
Lett	50-79	2/3 av vanlig daglig dose, fordelt på 2 eller 3 doser
Moderat	30-49	1/3 av vanlig daglig dose, fordelt på 2 doser
Alvorlig	< 30	1/6 av vanlig daglig dose, som én enkeltdose
Terminal nyresvikt	--	Kontraindisert

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon alene. Hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon er dosejustering anbefalt (se "Pasienter med nedsatt nyrefunksjon" ovenfor).

Administrasjonsmåte

Piracetam skal administreres peroralt og kan tas med eller uten mat. Tablettene bør svelges med væske. Den daglige dosen bør fordeles på to til tre doser.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Piracetam er kontraindisert hos pasienter med hjerneblødning.

Piracetam er kontraindisert hos pasienter med terminal nyresvikt.

Piracetam skal ikke brukes hos pasienter med Huntingtons korea.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på plateaggregering

Pga. effekten piracetam har på plateaggregering bør forsiktighet utvises hos pasienter med alvorlig blødning, pasienter med risiko for blødning slik som pasienter med gastrointestinale sår, pasienter med underliggende hemostaselidelser, pasienter med tidligere hjerneblødning, pasienter som skal gjennomgå omfattende kirurgi inkl. tannkirurgi og pasienter som bruker antikoagulanter eller preparater som hemmer blodplateaggregering inkl. lavdose acetylsalisylsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

Piracetam elimineres via nyrene, og forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre

Ved langtidsbehandling hos eldre skal kreatininclearance evalueres regelmessig for å kunne tilpasse dosen ved behov (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Piracetam anbefales ikke brukt til barn på grunn av manglende erfaring.

Seponering

Brå seponering av behandlingen bør unngås hos pasienter med myoklonus, fordi dette kan indusere plutselig tilbakefall eller seponeringsanfall.

Advarsel forbundet med noen av hjelpestoffene

Dette legemidlet inneholder 46 mg natrium per 24 g piracetam. Dette tilsvarer 2,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Potensialet for legemiddelinteraksjoner som fører til endringer i farmakokinetikken til piracetam forventes å være lavt, fordi ca. 90 % av piracetamdosen utskilles uendret i urinen.

In vitro hemmer ikke piracetam isoformene CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 4A9/11 av humant cytokrom P450 fra lever ved konsentrasjoner på 142, 426 og 1422 µg/ml.

Ved 1422 µg/ml ble det observert mindre inhiberende effekter på CYP 2A6 (21 %) og 3A4/5 (11 %). Det er imidlertid sannsynlig at Ki-verdiene for inhibering av disse to CYP-isoformene er langt over 1422 µg/ml. Metabolsk interaksjon mellom piracetam og andre legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Tyreoideahormoner

Forvirring, irritabilitet og søvnforstyrrelser er rapportert ved samtidig behandling med tyreoideaekstrakt (T3 + T4).

Acenokumarol

I en publisert enkeltblindet studie med pasienter med alvorlig gjentatt venetrombose, var det ved administrering av 9,6 g piracetam per dag ikke nødvendig å endre dosen av acenokumarol som var nødvendig for å oppnå INR på 2,5-3,5. Sammenlignet med effektene av acenokumarol alene, ble det ved administrering av 9,6 g piracetam per dag imidlertid registrert en signifikant reduksjon av plateaggregering, frigivelse av β-tromboglobulin, nivåer av fibrinogen og von Willebrands faktorer (VIII:C, VIII:vW:Ag, VIII:vW:RCo) og viskositet av fullblod og plasma.

Antiepileptika

En daglig dose av piracetam på 20 g i 4 uker hadde ingen innvirkning på topp- og bunnkonsentrasjoner av antiepileptiske legemidler (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, valproat) i serum hos pasienter med epilepsi som fikk uendrede doser.

Alkohol

Samtidig administrering av alkohol hadde ingen effekt på serumkonsentrasjonen av piracetam, og alkoholkonsentrasjonen ble ikke påvirket av en peroral dose på 1,6 g piracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av piracetam hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Piracetam krysser placenta. Legemiddelkonsentrasjonene hos nyfødte er ca. 70–90 % av nivåene hos moren. Piracetam skal ikke brukes under graviditet hvis ikke nytten oppveier risikoen.

Amming

Piracetam skilles ut i morsmelk hos mennesker. Piracetam skal derfor ikke brukes ved amming eller amming skal opphøre ved behandling med piracetam.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige kliniske data vedrørende effekt av piracetam på fertilitet. Dyrestudier indikerer at piracetam ikke har noen effekt på fertiliteten hos hann- og hunnrotter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nootropil kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner, og dette bør tas hensyn til.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske eller farmakologiske studier der sikkerhetsdata er tilgjengelig (hentet fra UCB Documentation Data Bank i juni 1997), omfattet flere enn 3000 personer som fikk piracetam, uavhengig av indikasjon, legemiddelform, daglig dose eller populasjonskarakteristika.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring er angitt i oversikten nedenfor, etter organsystem og frekvens. Frekvensen er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Data samlet etter markedsføring er utilstrekkelige for å kunne gi et estimat av insidensen i populasjonen som skal behandles.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Ikke kjent: Blødningsforstyrrelse

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Anafylaktoid reaksjon, overfølsomhet

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Nervøsitet

Mindre vanlige: Depresjon

Ikke kjent: Agitasjon, angst, forvirring, hallusinasjoner

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hyperkinesi

Mindre vanlige: Somnolens

Ikke kjent: Ataksi, nedsatt balanse, forverring av epilepsi, hodepine, insomni

Sykdommer i øre og labyrint

Ikke kjent: Vertigo

Gastrointestinale sykdommer

Ikke kjent: Magesmerter, smerter i øvre mage-region, diaré, kvalme, oppkast

Hud- og underhudssykdommer

Ikke kjent: Angionevrotisk ødem, dermatitt, pruritus, urtikaria

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: Asteni

Undersøkelser

Vanlige: Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Den høyeste rapporterte overdosen av piracetam var et tilfelle av oralt inntak av 75 g. Blodig diaré med magesmerter var mest sannsynlig forbundet med den ekstremt høye dosen av sorbitol i formuleringen som ble brukt.

Det er ikke rapportert noen ytterligere bivirkninger som er spesifikt forbundet med overdosering av piracetam.

Behandling av overdosering

Ved akutt, betydelig overdosering kan magen tømmes ved mageskylling eller ved å framkalle brekninger. Det er ikke noe spesifikt antidot ved overdosering med piracetam. Behandling av overdosering vil være symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Dialysatorens ekstraksjonseffektivitet er 50-60 % for piracetam.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykostimulantia, midler ved ADHD og nootropika,
ATC-kode: N06B X03

Virkningsmekanisme

Patofysiologien for myoklonus og den eksakte virkningsmekanismen for piracetam er ikke fullstendig kjent. Piracetam antas å ha nevroprotektive egenskaper som medieres gjennom substansens effekt på cellemembranen. Piracetam kan detekteres i den polare delen i fosfolipidene, og dette antas å påvirke membranassosierte celfunksjoner som ATP-produksjon, nevrotransmisjon og ”second-messenger”-aktivitet. Piracetam er strukturelt et GABA-derivat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Piracetam blir raskt og nesten fullstendig absorbert fra mage-tarmkanalen. Biotilgjengeligheten ved oral administrasjon er tilnærmet 100 %. Maksimal konsentrasjon i blod oppnås etter 1,5 time, i cerebrospinalvæske etter 2-8 timer.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 0,6 l/kg. Piracetam bindes ikke til plasmaproteiner. Piracetam distribueres i hele kroppen; krysser blod-hjernebarrieren, placenta, og membraner som brukes i renal dialyse. Piracetam konsentreres i cerebral cortex, cerebella cortex og i basalgangliene.

Metabolisme

Piracetam metaboliseres ikke.

Eliminasjon

Piracetam elimineres raskt via nyrene. Utskillelsen via nyrene er tilnærmet fullstendig (> 95 %) etter 30 timer. Halveringstiden, som avhenger av nyrefunksjonen, varierer fra 4 til 6 timer hos unge og friske voksne. Renal clearance av piracetam hos friske frivillige er 81 ml/min.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Piracetam tolereres svært godt både som enkeltdose og ved gjentatt dosering. Det laveste ”no-effect”-nivået anslås å være ca. 2 g/kg/dag for rotter og 3 g/kg/dag for hunder. Dyrestudier har ikke vist

reproduksjonstoksiske effekter i mus, rotte og kanin eller karsinogene effekter i mus og rotte. Piracetam hadde ingen gentoksiske effekter i standardforsøk *in vitro* og *in vivo*.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogol 6000
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Krysskarmellosenatrium

Filmdrasjering:

Opadry Y-1-7000
- Hypromellose (E 464)
- Titandioksid (E 171)
- Makrogol 400
Opadry OY-S-29019 klar
- Hypromellose (E 464)
- Makrogol 6000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i blisterpakninger med 100 tabletter.
Innerpakning: PVC/aluminium blisterkort
Ytterpakning: Eske

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB Nordic A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

96-2709

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08.10.1998

Dato for siste fornyelse: 08.10.2008

10. OPPDATERINGSDATO

24.02.2020