

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nootropil 1200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Nootropil 1200 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1200 mg pirasetaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pitkänmuotoinen, jakourteellinen tabletti, painaa 1 320 mg, mitat 21 mm x 9,1 mm x 7,2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pirasetaami on tarkoitettu kortikaalisen myoklonian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito suositellaan aloitettavaksi vain neurologien tai kuntoutukseen perehtyneiden lääkäreiden määräyksellä.

Optimaalinen annostus määritellään kullekin potilaalle yksilöllisesti.

Aloitusannos on 7,2 g päivässä. Annosta suositellaan nostettavaksi 4,8 g joka kolmas päivä, kunnes potilaan kliininen tila paranee. Maksimiannos on 24 g päivässä. Päiväannos jaetaan kahteen tai kolmeen antokertaan.

Kun pirasetaamihoito on aloitettu, sitä on jatkettava niin kauan kuin potilaan alkuperäinen aivosairaus jatkuu. Akuuteista kohtauksista kärsivillä potilailla spontaania kehitystä voi tapahtua ajan myötä ja lääkehoidon vähentämistä tai lopettamista on yritettävä kuuden kuukauden välein. Tämä on tehtävä pienentämällä pirasetaamiannosta 1,2 g:lla kahden päivän välein (jos potilaalla on Lancen ja Adamsin oireyhtymä, annosta pienennetään 3–4 päivän välein, jotta estetään kohtausten äkillinen uusiutuminen tai lääkkeen käytön lopettamisesta aiheutuvat epileptiset kohtaukset).

Hoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Suuria annoksia käytettäessä oireiden helpottuminen tapahtuu tavallisesti muutamassa päivässä.

Hoitoa muilla myoklonian hoitoon käytettävillä lääkevalmisteilla on jatkettava samalla annostuksella. Jos potilaan kliininen tila paranee, pitäisi muiden myoklonian hoitoon käytettävien lääkkeiden annosta koettaa pienentää.

Pediatriset potilaat

Pirasetaamin turvallisuutta ja tehoa lasten myoklonian hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, suositellaan annostuksen muuttamista (ks. munuaisten vajaatoiminta). Iäkkäiden potilaiden pitkäaikaishoidossa kreatiniinipuhdistumaa on seurattava säännöllisesti, jotta annostusta voidaan tarvittaessa muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos tulee määrittää munuaisten toimintakyvyn perusteella. Annos määritetään seuraavan taulukon mukaisesti. Potilaan kreatiniinipuhdistuma (Cl_{cr}) on arvioitava ml/min-yksikköinä, jotta annostustaulukkoa voidaan käyttää. Kreatiniinipuhdistuma (ml/min) voidaan arvioida seerumin kreatiniinipitoisuusmäärityksen (mg/dl) perusteella seuraavan kaavan avulla:

$$Cl_{cr} = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naisille})$$

Potilasryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annostus ja antotiheys
Normaali	> 80	tavanomainen vuorokausiannos, jaettuna 2–3 antokertaan
Lievä	50–79	2/3 tavanomaisesta vuorokausiannoksesta, jaettuna 2–3 antokertaan
Keskivaikea	30–49	1/3 tavanomaisesta vuorokausiannoksesta, jaettuna 2 antokertaan
Vaikea	< 30	1/6 tavanomaisesta vuorokausiannoksesta, 1 kerta-annoksena päivässä
Loppuvaiheen munuaisairaus	-	vasta-aiheinen

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on ainoastaan maksan vajaatoiminta. Jos potilaalla on sekä maksan että munuaisten vajaatoiminta, suositellaan annoksen muuttamista (ks. munuaisten vajaatoiminta).

Antotapa

Pirasetaami otetaan suun kautta, ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Kalvopäällysteiset tabletit on nieltävä nesteen kanssa. Vuorokausiannos suositellaan jakamaan 2–3 antokertaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys pirasetaamille, muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Pirasetaami on vasta-aiheinen potilailla, joilla on aivoverenvuoto.

Pirasetaami on vasta-aiheinen potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min).

Potilaiden, joilla on Huntingtonin tauti, ei tule käyttää pirasetaamia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset trombosyyttiaggregaatioon

Koska pirasetaami vaikuttaa trombosyyttien aggregaatioon, varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on voimakasta verenvuotoa, verenvuodon riski, esim. maha-suolikanavan haavauma, potilaalla on perussairautena hemostaasin häiriö, potilaalla on aiemmin ollut aivoverenvuoto, potilaalle tehdään suuri

leikkaus, hammasleikkaus mukaan lukien, ja potilas käyttää antikoagulanttilääkitystä tai trombosyyttiaggregaatiota estäviä lääkkeitä, kuten asetyylisalisyylihappoa pieninä annoksina.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska pirasetaami eliminoituu munuaisteitse, varovaisuutta tulee noudattaa munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 4.2)

Iäkkäät potilaat

Pitkäaikaishoitoa saavien iäkkäiden potilaiden kreatiniinipuhdistumaa on seurattava säännöllisesti, jotta annostusta voidaan tarvittaessa muuttaa (ks. kohta 4.2).

Hoidon lopettaminen

Myokloniapotilailla lääkityksen nopeaa lopettamista pitää välttää, koska se saattaa johtaa kohtausten äkilliseen uusiutumiseen tai lääkkeen käytön lopettamisesta aiheutuviin epileptisiin kohtauksiin.

Apuaineisiin liittyvät varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Kun annos on suurempi kuin 10 tablettia vuorokaudessa, tätä lääkevalmistetta ei voida pitää ”natriumittomana”. Tämä lääkevalmiste sisältää 43,8 mg natriumia per enimmäisvuorokausiannos (20 tablettia [24 g]). Tämä vastaa 2,19 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Pirasetaamin farmakokinetiikkaan vaikuttavien yhteisvaikutusten riskin katsotaan olevan pieni, sillä n.90 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Pirasetaami ei estä *in vitro* ihmisen maksan sytokromi P450 -isoformeja CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 4A9/11 pitoisuuksilla 142 µg/ml, 426 µg/ml ja 1422 µg/ml.

Pitoisuuden 1422 µg/ml yhteydessä havaittiin vähäinen CYP2A6 (21 %) ja 3A4/5 (11 %) -isoformeja estävä vaikutus. Näiden kahden CYP-isoformin eston Ki-arvot ovat todennäköisesti huomattavasti suuremmat kuin 1422 µg/ml. Pirasetaamin ja muiden lääkkeiden metaboliaan liittyvät yhteisvaikutukset ovat siksi epätodennäköisiä.

Kilpirauhashormonit

Sekavuutta, ärtyisyyttä ja unihäiriöitä on ilmoitettu esiintyneen kilpirauhasuutteen (T3 + T4) samanaikaisen käytön yhteydessä.

Asenokumaroli

Julkaistussa sokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli vaikea uusiutuva laskimotromboosi, pirasetaamin antaminen 9,6 g/vrk ei muuttanut INR-arvon 2,5–3,5 saavuttamiseen tarvittavaa asenokumaroliannosta. Verrattuna asenokumarolin vaikutuksiin yksinään, pirasetaamin lisääminen lääkitykseen (9,6 g/vrk) vähensi huomattavasti trombosyyttiaggregaatiota, β-tromboglobuliinin vapautumista, fibrinogeenipitoisuutta, von Willebrandin tekijöitä (VIII:C; VIII:vW:Ag; VIII:vW:RCo) sekä veren ja plasman viskositeettia.

Epilepsialääkkeet

Pirasetaamiannos 20 g/vrk 4 viikon ajan ei muuttanut epilepsialääkkeiden (karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali, valproaatti) huippu- eikä minimipitoisuutta epilepsiapotilailla, joilla lääkannokset pysyivät muuttumattomina.

Alkoholi

Alkoholin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut pirasetaamipitoisuuteen seerumissa eikä 1,6 g:n pirasetaamiannos suun kautta muuttanut alkoholipitoisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pirasetaamin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu suoraa eikä epäsuoraa raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen kohdistuvaa haitallista vaikutusta.

Pirasetaami läpäisee istukan. Vastasyntyneellä veren lääkeainepitoisuus on noin 70–90 % äidin vastaavasta pitoisuudesta. Pirasetaamia ei tule käyttää raskausaikana, ellei tarve ole välttämätön, kun hyödyt ovat riskejä suuremmat ja raskaana olevan äidin kliininen tila edellyttää pirasetaamihoitoa.

Imetys

Pirasetaami erittyy äidinmaitoon. Siksi pirasetaamia ei tule käyttää imetyksen aikana tai imetys tulee lopettaa pirasetaamihoitoon ajaksi. Päätös imetyksen tai pirasetaamihoitoon lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Pirasetaamin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläintutkimusten mukaan pirasetaami ei vaikuta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Nootropililla on vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, ja se on otettava huomioon.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kaksoissokkoutettuihin, lumelääkekontrolloituihin kliinisiin tai farmakologisiin tutkimuksiin, joista on saatu runsaasti turvallisuustietoa (poimittu UCB:n tietoaaineistopankista kesäkuussa 1997), osallistui yli 3 000 pirasetaamia käyttävää potilasta käyttöaiheesta, lääkemudosta, vuorokausiannoksesta tai potilasryhmän ominaisuuksista riippumatta.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Valmisteen markkinoille tulon jälkeisestä käyttökokemuksesta saadut tiedot ovat riittämättömiä haittavaikutusten esiintymistiheyden arvioimiseksi hoidettavassa potilasjoukossa.

Veri ja imukudos

Tuntematon: verenvuotohäiriöt

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: anafylaktoidiset reaktiot, yliherkkyys

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: hermostuneisuus

Melko harvinainen: masennus

Tuntematon: kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, sekavuus, aistiharhat

Hermosto

Yleinen: hyperkinesia

Melko harvinainen: uneliaisuus

Tuntematon: ataksia, tasapainohäiriöt, epilepsian paheneminen, päänsärky, unettomuus

Kuulo ja tasapainoelin

Tuntematon: kierto huimaus

Ruoansulatuselimistö

Tuntematon: vatsakipu, ylävatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu

Iho ja ihonalainen kudος

Tuntematon: angioneuroottinen turvotus, dermatiitti, kutina, nokkosihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: astenia.

Tutkimukset

Yleinen: painonnousu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Pirasetaamin käytön yhteydessä ei ole raportoitu muita haittavaikutuksia, jotka liittyisivät erityisesti yliannostukseen.

Suurin raportoitu pirasetaamin yliannostus oli 75 g suun kautta. Veriripulia ja siihen liittyvää vatsakipua esiintyi, ja ne liittyivät todennäköisimmin tämän koostumuksen sisältämään erittäin suureen sorbitoliannokseen.

Yliannostuksen hoito

Akuutin, huomattavan yliannoksen yhteydessä maha voidaan tyhjentää mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Pirasetaamin yliannoksen hoitoon ei ole spesifistä vasta-ainetta. Yliannostuksen hoidon on oltava oireenmukaista ja myös hemodialyysiä voidaan käyttää. Noin 50–60 % pirasetaamista voidaan poistaa dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: psykostimulantit ja nootroopit (ATC-WHO), ATC-koodi N06BX03. Pirasetaami on rakenteeltaan GABAn johdos.

Myoklonian patofysiologiaa ei täysin tunneta, ei myöskään mekanisme, jolla pirasetaamin vaikutus välittyy.

Vaikutusmekanismi

Lääkeaineen tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Sillä katsotaan olevan neuroprotektiivisiä ominaisuuksia, jotka välittyvät aineen solukalvoon kohdistuvilla vaikutuksilla. Pirasetaamin on todettu sitoutuvan solukalvon fosfolipidien polaarisiin päihin. Tämän sitoutumisen oletetaan edistävän solukalvon säätelemiä toimintoja kuten ATP:n tuotantoa, neurotransmissiota ja toisiolähetien aktiivisuutta.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen pirasetaami imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja lähes kokonaan. Eläimillä suoritetuissa tutkimuksissa ruoka vähensi imeytymistä jonkin verran. Oraalisten lääkemuotojen biologinen hyväksikäytettävyys on lähes 100 %. Maksimipitoisuus saavutetaan veressä 1,5 tunnissa ja selkäydinnesteessä 2–8 tunnissa.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 0,7 l/kg. Pirasetaami ei sitoudu plasman proteiineihin. Pirasetaami jakautuu kaikkiin kudoksiin, se läpäisee veri-aivoesteen, istukan ja myös dialyysissä käytettävät membraanit. Pirasetaami konsentroituu isoaivojen kuorikerrokseen (otsa-, päälaki- ja takaraivolohkoihin), pikkuaivojen kuorikerrokseen ja basaaliganglioihin.

Biotransformaatio

Pirasetaami ei metaboloidu ihmisessä eikä eläimissä.

Eliminaatio

Pirasetaami eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. 30 tunnissa lääkeaine eliminoituu lähes täydellisesti virtsaan (yli 95 %). Puoliintumisaika, joka on riippuvainen munuaisten toiminnasta, vaihtelee nuorilla terveillä aikuisilla 4–6 tunnin välillä. Pirasetaamin munuaispuhdistuma on terveillä vapaaehtoisilla 81 ml/min.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

makrogoli 6000 ja 400
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti
kroskarmelloosinatrium
hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus PVC/alumiinia, ulkopakkaus, pakkausseloste

Pakkauskoot: 30 ja 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma Oy Finland, Bertel Jungin aukio 5, 02600 Espoo.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12411

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. kesäkuuta 1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.05.2020