

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nootropil 200 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nootropil 200 mg/ml solución oral: cada ml contiene 200 mg de piracetam

Excipiente(s) con efecto conocido

Un ml de Nootropil 200 mg/ml solución oral contiene 0,15 mg de *para*-hidroxibenzoato de propilo, 1,35 mg de *para*-hidroxibenzoato de metilo y 0,67 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Nootropil 200 mg/ml solución oral: solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Trastornos de la atención y de la memoria, dificultades en la actividad cotidiana y de adaptación al entorno, que acompañan a los estados de deterioro mental debido a una patología cerebral degenerativa relacionada con la edad.
- Mioclonías corticales.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento sintomático de los estados de deterioro mental

Iniciar el tratamiento administrando 4,8 g (24 ml de solución oral) al día durante las primeras semanas, para proseguir el tratamiento con una dosis de 2,4 g al día (12 ml de solución oral). Las dosis diarias de piracetam se distribuirán en 2 - 3 tomas.

Tratamiento de las mioclonías corticales

Iniciar el tratamiento con 7,2 g/día (36 ml de solución oral) e ir incrementando la dosificación 4,8 g/día (24 ml de solución oral), cada 3 - 4 días, hasta obtener una respuesta satisfactoria o hasta un máximo de 24 g/día (120 ml de solución oral).

La dosis diaria de piracetam se administrarán en 2 - 3 tomas, manteniendo los otros tratamientos antimioclónicos a la misma dosis. En función de la respuesta clínica obtenida, se reducirá, si es posible, la dosis de los otros medicamentos antimioclónicos.

Una vez iniciado el tratamiento con piracetam, debería mantenerse durante tanto tiempo como persista la patología cerebral original.

En pacientes con episodios agudos, evolución espontánea, cada 6 meses debería intentarse la disminución o supresión del tratamiento. El intento de retirada del tratamiento debe efectuarse reduciendo la dosis de piracetam 1,2 g cada dos días (cada 3 ó 4 días en el caso de síndrome de Lance-Adams, con el objetivo de prevenir la posibilidad de reapariciones bruscas de la enfermedad o crisis por retirada de la medicación).

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada con problemas renales se recomienda un ajuste de la dosis (ver a continuación “Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal”).

Para tratamientos largos en pacientes de edad avanzada, se requiere una evaluación regular del aclaramiento de creatinina para poder ajustar la dosis en caso necesario.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal del paciente. Ver la siguiente tabla y ajustar la dosis tal y como se indica. Para poder utilizar esta tabla es necesario conocer aproximadamente cual es el aclaramiento de creatinina (CLCr) del paciente en ml/min. El CLCr en ml/min se puede calcular a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la fórmula siguiente:

$$CLCr = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg / dl)}} (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Posología y frecuencia
Normal	> 80	Dosis diaria normal, 2 a 4 tomas
Leve	50-79	2/3 dosis diaria normal, 2 a 3 tomas
Moderado	30-49	1/3 dosis diaria normal, 2 tomas
Grave	< 30	1/6 dosis diaria normal, 1 única toma
Insuficiencia renal terminal	-	Contraindicado

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes que padezcan únicamente insuficiencia hepática. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal se recomienda un ajuste de la dosis (ver “Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal”).

Forma de administración

Piracetam comprimidos y solución oral se administra por vía oral, y puede tomarse con o sin comida.

Las dosis de la solución oral pueden administrarse solas o diluidas con un poco de agua. Para su correcta dosificación, la solución oral viene provista de una jeringa graduada en ml y mg. Un ml equivale a 200 mg de piracetam.

Se recomienda repartir la dosis diaria entre 2 y 4 tomas..

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con hemorragia cerebral.

- Pacientes con insuficiencia renal terminal.
- Pacientes que padezcan la enfermedad de Corea de Huntington.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre la agregación plaquetaria

Debido al efecto de piracetam sobre la agregación plaquetaria (sección 5.1), se recomienda precaución en pacientes con hemorragias graves, pacientes con riesgo de hemorragias tales como úlcera gastrointestinal, pacientes con alteraciones hemostáticas, pacientes con historial de hemorragias CVA, cirugía mayor incluyendo cirugía dental, y pacientes que usan anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios incluyendo dosis bajas de aspirina.

Insuficiencia Renal

Piracetam se elimina por vía renal y deben tomarse precauciones en los casos de insuficiencia renal (sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

Para tratamientos largos en ancianos, se requiere una evaluación regular del aclaramiento de creatinina para poder ajustar la dosis en caso necesario.

Interrupción del tratamiento

Debe evitarse la retirada brusca del tratamiento en pacientes con mioclonías, ya que puede provocarse una recaída o crisis por la retirada.

Advertencias relacionadas con los excipientes:

Nootropil 200 mg/ml solución oral:

- Por contener parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).-
- Este medicamento contiene 3,5 mmol (80,5 mg) de sodio por cada 24 g de piracetam, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hormonas tiroideas

Se ha descrito con el uso concomitante de piracetam y extractos de hormonas tiroideas (T3 + T4) confusión, irritabilidad y trastornos del sueño.

Acenocumarol

En un estudio publicado simple-ciego en pacientes con trombosis venosas recurrentes graves, 9,6 g/día de piracetam no modificaron la dosis necesaria de acenocumarol para alcanzar un INR de 2,5 a 3,5, pero en comparación con los efectos del acenocumarol sólo, la adición de 9,6 g/día de piracetam disminuyeron significativamente la agregación plaquetaria, la liberación de β -tromboglobulina, los niveles de fibrinógeno y los factores de von Willebrand (VIII : C; VIII : vw: Ag; VIII : vw: RCo) y la viscosidad de la sangre y el plasma.

Interacciones farmacocinéticas

Se espera que el potencial de interacción del medicamento debido a cambios farmacocinéticos de piracetam sea mínimo debido a que un 90% de la dosis de piracetam se excreta de forma inalterada por la orina.

In vitro, piracetam no inhibe las isoformas del citocromo P450 hepático humano CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 4A9/11 a concentraciones de 142, 426 y 1422 μ g/ml.

A concentraciones de 1422 μ g/ml, se observaron efectos inhibitorios menores sobre el CYP 2A6 (21%) y 3A4/5 (11%). Sin embargo, los valores de K_i para la inhibición de estas dos isoformas del CYP se

encuentran probablemente por encima de 1422 µg/ml. Por lo tanto, es poco probable la interacción metabólica de piracetam con otros fármacos.

Medicamentos antiepilépticos

Una dosis diaria de 20 g de piracetam durante 4 semanas no modificó el pico y el mínimo nivel en plasma de los medicamentos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, vaproato) en pacientes epilépticos que estaban recibiendo dosis estables.

Alcohol

La administración concomitante de alcohol no tuvo efectos sobre los niveles plasmáticos de piracetam y los niveles de alcohol no se modificaron con una dosis oral de 1,6 g de piracetam.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de piracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (sección 5.3)

Piracetam cruza la barrera placentaria. Los niveles de fármaco en el recién nacido son aproximadamente de un 70% a un 90% de los niveles de la madre. Nootropil no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, cuando el beneficio supera el riesgo y la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con piracetam..

Lactancia

Piracetam se excreta por la leche materna, por lo que deberá evitarse su uso durante el periodo de lactancia o se deberá suprimir la lactancia durante el tratamiento. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta las reacciones adversas observadas con piracetam, es posible que afecten la capacidad para conducir y utilizar máquinas, lo cual deberá tenerse en cuenta

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Se dispone de datos de seguridad sobre ensayos clínicos a doble ciego controlados con placebo o farmacoclinicos (extraídos de la Base de Datos de Documentación de UCB, Junio 1997), incluyendo más de 3000 pacientes a los que se les ha administrado piracetam, sin tener en cuenta la indicación, la forma farmacéutica, la dosis diaria y las características de los pacientes.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla se recogen las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización, clasificadas por el Sistema de Clasificación de Órganos y frecuencia. La frecuencia se describe como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

No conocida: trastornos hemorrágicos

Trastornos del sistema inmunológico:

No conocida: reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuente: nerviosismo

Poco frecuente: depresión

No conocida: agitación, ansiedad, confusión, alucinación

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: hipercinesia

Poco frecuente: somnolencia

No conocida: ataxia, pérdida de equilibrio, agravamiento de la epilepsia, cefalea, insomnio

Trastornos del oído y del laberinto:

No conocida: vértigo

Trastornos gastrointestinales:

No conocida: dolor abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

No conocida: edema angioneurótico, dermatitis, prurito, urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuente: astenia

Pruebas de laboratorio:

Frecuente: aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Síntomas

No se ha descrito ningún caso adicional de reacción adversa relacionada con una sobredosis.

La sobredosis mayor notificada con piracetam por vía oral fue la ingesta de 75 g. Las diarreas con sangre y con dolor abdominal, estaban relacionadas probablemente con la alta dosis de sorbitol contenida en la formulación utilizada.

Cómo tratar una sobredosis

En el caso de una sobredosis aguda significativa deberá realizarse un lavado de estómago o provocar el vómito. No existe un antídoto específico para tratar una sobredosis de piracetam. El tratamiento será sintomático y podrá incluir hemodiálisis. La eficacia en la extracción de un aparato de diálisis es del 50 al 60% para piracetam.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros psicoestimulantes y nootrópicos, código ATC: N06BX03.

El principio activo piracetam es una pirrolidona (2-oxo-1-pirrolidona-acetamida), un derivado cíclico del ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Mecanismo de acción

Los datos disponibles sugieren que piracetam posee un mecanismo de acción que no es específico para células ni para órganos. Piracetam se une físicamente de una forma dosis-dependiente a la cabeza polar de fosfolípidos de modelos de membrana, induciendo la restauración de la estructura laminar de la membrana caracterizada por la formación de complejos fármaco-fosfolípido móviles. Esto conlleva una mejor estabilidad de la membrana, permitiendo a las proteínas de la membrana y la transmembrana mantener y recubrir la estructura tridimensional o plegarse para ejercer su función.

Efectos farmacodinámicos

Piracetam posee un efecto neuronal y vascular.

A nivel neuronal, piracetam ejerce su acción sobre la membrana por varias vías.

En animales, piracetam incrementa varios tipos de neurotransmisores, principalmente a través de la modulación postsináptica de receptores de densidad y actividad.

Piracetam es una sustancia desprovista de efectos sedantes o psicoestimulantes, que mejora directamente, tanto en el animal como en el hombre, las funciones implicadas en los procesos cognitivos, tales como las que participan en el aprendizaje, la memoria, la atención y el nivel de conciencia, tanto en condiciones normales como deficitarias.

Piracetam protege y restaura, en el animal y en el hombre, las capacidades cognoscitivas deterioradas por diferentes agresiones cerebrales, tales como la hipoxia, las intoxicaciones y la terapia con electroshock.

Protege frente a cambios inducidos por la hipoxia en el funcionamiento del cerebro y los resultados del electroencefalograma (EEG) y las evaluaciones psicométricas.

Piracetam ejerce sus efectos hemorreológicos sobre las plaquetas, los glóbulos rojos y la pared vascular incrementando la deformabilidad eritrocítica y disminuyendo la agregación plaquetaria, la adhesión eritrocítica a la pared vascular y el vasoespasmio capilar.

- Efectos sobre eritrocitos:

En pacientes con anemia de células falciformes, piracetam mejora la deformabilidad de la membrana eritrocítica, disminuye la viscosidad de la sangre y previene la formación de apilamientos.

- Efectos sobre plaquetas:

En estudios abiertos realizados en voluntarios sanos y pacientes con el fenómeno de Raynaud, un incremento de la dosis de piracetam de hasta 12 g se asoció con una reducción dosis dependiente en la función plaquetar comparado con los valores previos al tratamiento (test de agregación inducido por ADP, colágeno, epinefrina y liberación de β TG), sin cambios importantes en el recuento plaquetar. En estos estudios piracetam prolongó el tiempo de sangría.

- Efectos sobre los vasos sanguíneos:

En estudios realizados en animales, piracetam inhibió el vasoespasmio y contrarrestó el efecto de diversos agentes espasmógenos. Posee una escasa acción vasodilatadora y no indujo el fenómeno "steal", no disminuye ni hay reflujo, no tiene efecto hipotensor.

En voluntarios sanos, piracetam reduce la adhesión de hematíes al endotelio vascular y posee también un efecto estimulante directo sobre la síntesis de prostaciclina en endotelio sano.

- Efectos sobre los factores de coagulación:

En voluntarios sanos, comparado con valores previos al tratamiento, dosis de piracetam de hasta 9,6 g reducen los niveles plasmáticos de fibrinógeno y de los factores de von Willebrand (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW) del 30 al 40% incrementaron el tiempo de sangría.

En pacientes con el fenómeno de Raynaud primario y secundario, comparados con valores anteriores al tratamiento, 8 g de piracetam al día durante 6 meses reducen los niveles plasmáticos de fibrinógeno y los

factores de von Willebrand (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW (RCF)) de un 30 a un 40%, reducen la viscosidad del plasma y aumenta el tiempo de sangría.

Otro estudio en voluntarios sanos no mostró ninguna diferencia significativa entre piracetam (hasta 12 g b.i.d.) y placebo respecto a efectos sobre los parámetros hemostasis y tiempo de sangrado.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de piracetam es lineal e independiente del tiempo, con una baja variabilidad entre sujetos sobre un extenso rango de dosis, lo cual conlleva una alta permeabilidad, una alta solubilidad y un mínimo metabolismo del piracetam. La vida media plasmática de piracetam es de 5 horas. Es similar en voluntarios sanos y en pacientes. Aumenta en ancianos (principalmente debido al deterioro del aclaramiento renal) y en sujetos con insuficiencia renal. A los 3 días de tratamiento se obtiene una concentración plasmática estable.

Absorción

Después de su administración oral, piracetam se absorbe rápidamente, y prácticamente en su totalidad. En pacientes en ayunas el pico de concentración plasmática se alcanza una hora después de la administración del fármaco. La biodisponibilidad de piracetam por vía oral es cercana al 100%. La comida no afecta la extensión de la absorción de piracetam pero disminuye la C_{max} un 17% e incrementa la t_{max} de 1 a 1,5 horas. Las concentraciones máximas son normalmente de 84 µg/ml y de 115 µg/ml después de una dosis oral única de 3,2 g y después de una dosis repetida de 3,2 g tres veces al día, respectivamente.

Distribución

Piracetam no se une a proteínas plasmáticas y su volumen de distribución es aproximadamente 0,6 l/kg. Piracetam cruza la barrera hematoencefálica tal y como lo demuestra el hecho de que se ha encontrado en el líquido cefalorraquídeo después de una administración por vía intravenosa. En el líquido cefalorraquídeo la t_{max} se alcanzó 5 horas después de la administración y la vida media fue de unas 8,5 horas. En animales, elevadas concentraciones de piracetam en el cerebro, se encontraron en el cortex cerebral (lóbulos frontales, parietales y occipitales), en el cortex del cerebelo y en los ganglios basales. Piracetam difunde a todos los tejidos excepto al tejido adiposo, atraviesa la barrera placentaria y penetra en los glóbulos rojos aislados.

Metabolismo o Biotransformación

Piracetam no se metaboliza en el cuerpo humano. Esta falta de metabolismo viene demostrada por la extensa vida media del fármaco en pacientes anúricos y por el alto porcentaje de producto recuperado en orina.

Eliminación

La vida media plasmática de piracetam en adultos es de unas 5 horas tras una administración oral del fármaco. El aclaramiento corporal total aparente es de 80-90 ml/min. Mayoritariamente se elimina por vía urinaria, aproximadamente un 80-100% de la dosis. Piracetam se excreta por filtración glomerular.

Linealidad/ No linealidad

Los valores farmacocinéticos de piracetam son lineales en un rango de dosis de 0,8 a 12 g. Variables farmacocinéticas como la vida media y el aclaramiento no varían con respecto a la dosis ni a la duración del tratamiento.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Características especiales

Sexo

En un estudio de bioequivalencia donde se compararon formulaciones de una dosis de 2,4 g, la C_{max} y AUC fueron aproximadamente un 30% superiores en mujeres (N=6) comparado con los hombres (N=6). Sin embargo, los ajustes del aclaramiento al peso corporal fueron comparables.

Raza

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de los efectos en la raza. Comparaciones realizadas en estudios cruzados en los que participaron Caucásicos y Asiáticos mostraron que las propiedades farmacocinéticas de piracetam eran comparables entre las dos razas. No se esperan diferencias por motivo de raza debido a que piracetam se excreta principalmente por vía renal y no existen diferencias raciales importantes en el aclaramiento de creatinina.

Pacientes de edad avanzada

En ancianos aumenta la vida media de piracetam debido a la disminución de la función renal en ancianos (ver sección 4.2 Posología).

Población pediátrica

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en niños.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de piracetam está correlacionado con el aclaramiento de creatinina. Por ello, en pacientes con insuficiencia renal se recomienda ajustar la dosis diaria de piracetam en función del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2 Posología).

En pacientes anúricos con enfermedad renal terminal la vida media de piracetam aumenta hasta 59 horas. La eliminación fraccionada de piracetam es de un 50 a un 60% durante una sesión normal de diálisis de 4 horas.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la influencia sobre la farmacocinética en casos de insuficiencia hepática. En casos de insuficiencia hepática únicamente, no se espera ningún efecto significativo sobre la eliminación del piracetam debido a que de un 80 a un 100% de la dosis administrada se excreta de forma inalterada por vía urinaria.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos indican que piracetam posee un potencial toxicológico bajo. Estudios realizados a dosis únicas no mostraron toxicidad irreversible después de dosis orales de 10 g/kg en ratones, ratas y perros. No se observó un órgano diana por toxicidad al administrar dosis repetidas, en estudios de toxicidad crónica en ratones (hasta 4,8 g/kg/día) y en ratas (hasta 2,4 g/kg/día). En perros tratados por vía oral durante un año con dosis crecientes de 1 a 10 g/kg/día se observaron ligeros efectos gastrointestinales (emesis, cambios en la consistencia de las heces, incremento del consumo de agua).

Estudios realizados *in vitro* e *in vivo* no han mostrado potencial genotóxico ni carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Nootropil 800 mg comprimidos recubiertos con película:

Nootropil 200 mg/ml solución oral:

Glicerol (E 422), sacarina sódica, parahidroxibenzoato de metilo (E 218), parahidroxibenzoato de propilo (E 216), aroma de albaricoque, aroma de caramelo, acetato de sodio, ácido acético, agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

- a.- No se conocen incompatibilidades.
- b.- Influencia sobre los medios de diagnóstico: ninguna conocida.

6.3. Periodo de validez

Nootropil 200 mg/ml solución oral: 3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Nootropil 200 mg/ml solución oral:

Frasco de vidrio ámbar de 100 ml con una jeringa graduada de plástico de 5 ml (graduada también en mg, donde 1 ml equivale a 200 mg), cerrado con un tapón de polipropileno tamper-proof con una junta interna de polietileno.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UCB Pharma, S.A.

Plaza de Manuel Gómez Moreno, s/n, Edificio Bronce, Planta 5, 28020 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nootropil 200 mg/ml solución oral:

54.713

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Nootropil 200 mg/ml solución oral:

29.06.79/29.09.11

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo/2011