

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

NOOTROPYL®

Piracetam

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 800 mg de Piracetam.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos Recubiertos

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

Fundamentalmente en los síndromes cerebrales agudos o severos por dismetabolismo o sufrimiento de las neuronas corticales, cualquiera que sea su etología:

- Metabólica: síndrome de la involución, etc.
 - Hipóxica: consecuente con insuficiencia o accidente vascular cerebral transitorio o establecido.
 - Traumática: síndromes conmocionales, secuelas cerebrales postraumáticas, etc.
- Toxica: alcoholismo, toxicomanía, etc.

Posología y administración

Dosis usual adultos 1 a 2 comprimidos o 4 a 8 mL de solución, tres veces al día. Ampollas inyectables según indicación médica, de 1 a 12 g al día, por vía intramuscular o endovenosa. Niños: 30 – 50 mg/kg/día.

Contraindicaciones

Piracetam está contraindicado en:

- hipersensibilidad a piracetam, otros derivados de pirrolidona o cualquiera de los excipientes,
- enfermedad renal en estadio final (depuración de creatinina renal menor de 20 ml por minuto),

- hemorragia cerebral,
- pacientes con Corea de Huntington.

Advertencias y precauciones

Efectos sobre la agregación plaquetaria

Debido al efecto de piracetam sobre la agregación plaquetaria, se recomienda precaución en pacientes con hemorragia severa, pacientes con riesgo de sangrado como úlcera gastrointestinal, pacientes con trastornos subyacentes de la hemostasia, pacientes con historia de CVA hemorrágico, pacientes sometidos a cirugía mayor incluyendo cirugía dental, y pacientes que utilizan fármacos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, incluyendo dosis bajas de aspirina.

Insuficiencia renal

Piracetam se elimina a través de los riñones, y debe tenerse precaución en casos de insuficiencia renal (*ver Sección de Dosis y Administración*).

Ancianos

Para el tratamiento a largo plazo en ancianos, se requiere la evaluación regular de la depuración de creatinina para permitir la adaptación de la dosis en caso necesario (*ver Sección de Dosis y Administración*)

Suspensión

Debe evitarse la suspensión abrupta del tratamiento, ya que puede inducir crisis mioclónicas o generalizadas en algunos pacientes mioclónicos.

Crisis vaso oclusivas de células falciformes

Para la indicación en células falciformes, una dosis menor de 160 mg/kg/día o la ingesta irregular, puede ocasionar recidiva de las crisis.

Excipientes

Piracetam, 800 mg, Comprimido Recubierto

Sodio

Este producto contiene aproximadamente 2 mmol (o cerca de 46 mg) de sodio por 24 g de piracetam. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes con una dieta baja en sodio.

Interacciones

Interacciones farmacocinéticas

Se espera que el potencial de interacción farmacológica que ocasione cambios de la farmacocinética de piracetam sea bajo, debido a que aproximadamente 90% de la dosis de piracetam se excreta en la orina como fármaco sin cambios.

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 µg/ml. Con 1422 µg/ml, se observaron efectos inhibitorios leves sobre el CYP 2A6 (21%) y el 3A4/5 (11%). Sin embargo, es probable que los valores de K_i para inhibición de estas dos isoformas del CYP sean mucho mayores de 1422 µg/ml.

Por lo tanto, es poco probable la interacción metabólica de piracetam con otros fármacos.

Hormonas tiroideas

Se han reportado confusión, irritabilidad y trastornos del sueño durante el tratamiento concomitante con extractos tiroideos (T3 + T4).

Acenocoumarol

En un estudio de un solo ciego, publicado en pacientes con trombosis venosa recurrente severa, piracetam 9.6 g/d no modificó las dosis de acenocoumarol necesarias para lograr el INR 2.5 - 3.5, pero en comparación con los efectos de acenocoumarol solo, la adición de piracetam 9.6 g/d disminuyó 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), así como la viscosidad de la sangre total y del plasma.

Fármacos antiepilépticos

Una dosis diaria de 20 g de piracetam durante 4 semanas, no modificó significativamente los niveles séricos máximos y mínimos de los fármacos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbitona, valproato) en pacientes epilépticos que estaban recibiendo dosis estables.

Alcohol

La administración concomitante de alcohol no tuvo un efecto sobre los niveles séricos de piracetam, y los niveles de alcohol no se modificaron con una dosis oral de 1.6 g de piracetam.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos relevantes disponibles.

Embarazo

Piracetam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, si los beneficios sobrepasan los riesgos, y si la condición clínica de la madre embarazada requiere tratamiento con piracetam.

No existen datos adecuados acerca del uso de piracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto o el desarrollo post natal.

Piracetam cruza la barrera placentaria. Los niveles del fármaco en recién nacidos son de aproximadamente 70% a 90% de los niveles de la madre.

Lactancia

Piracetam no debe utilizarse durante la lactancia, o ésta debe suspenderse, mientras se recibe tratamiento con piracetam. Debe tomarse la decisión de suspender la lactancia o suspender el tratamiento con piracetam, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Piracetam se excreta en la leche materna humana.

Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas

En vista de los efectos secundarios indeseables observados después de la administración de la preparación, existe la posibilidad de una influencia sobre la capacidad para manejar y operar maquinaria, por lo que esto debe ser tomando en cuenta.

Reacciones adversas

Datos de estudios clínicos y post comercialización

Los estudios clínicos o fármaco-clínicos doble ciego, controlados con placebo, de los cuales se cuentan con datos de seguridad cuantificados, incluyeron más de 3000 sujetos que recibieron piracetam, independientemente de la indicación, forma de dosificación, dosis diaria o características de la población.

Las reacciones adversas se clasifican bajo encabezados de frecuencia, utilizando la siguiente convención:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy rara $< 1/10.000$

Desconocido (no puede calcularse con los datos disponibles).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Desconocido: trastorno hemorrágico

Trastornos del sistema inmune

Desconocido: reacción anafilactoide, hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

Común: nerviosismo

Poco común: depresión

Desconocido: agitación, ansiedad, confusión, alucinación

Trastornos del sistema nervioso

Común: hipercinesia

Poco común: somnolencia

Desconocido: ataxia, trastorno del equilibrio, agravamiento de la epilepsia, cefalea, insomnio

Trastornos de oído y laberinto

Desconocido: vértigo

Trastornos vasculares

Rara: tromboflebitis (solo la forma inyectable), hipotensión (solo la forma inyectable)

Trastornos gastrointestinales

Desconocido: dolor abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, náusea, vómito

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Desconocido: edema angioneurótico, dermatitis, prurito, urticaria

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Poco común: astenia

Rara: pirexia (solo la forma inyectable), dolor en el sitio de la inyección (solo la forma inyectable)

Investigaciones

Común: aumento de peso

Sobredosis

Síntomas y signos

No se han reportado eventos adversos adicionales específicamente relacionados con la sobredosis de piracetam.

La sobredosis más alta reportada con piracetam fue la ingesta oral de 75 g, después de la cual se presentó diarrea sanguinolenta y dolor abdominal, probablemente relacionadas con la dosis excesivamente alta de sorbitol contenido en la fórmula utilizada.

Tratamiento

En casos de sobredosis aguda y significativa, el estómago puede ser vaciado induciendo vómito. No existe un antídoto específico para la sobredosis con piracetam. El tratamiento para una sobredosis será sintomático, y puede incluir hemodiálisis. La eficiencia de extracción del dializador es de 50 a 60% para piracetam.

Farmacología clínica

Farmacodinámica

Grupo farmacoterapéutico

Psicoestimulantes, agentes utilizados para ADHD y nootrópicos

Código ATC

N06BX03

Mecanismo de acción

Los datos disponibles sugieren que el mecanismo de acción básico de piracetam no es específico de células ni órganos. Piracetam se une físicamente, de forma dependiente de la dosis, a la cabeza polar de los fosfolípidos de modelos membranales, induciendo la restauración de la estructura lamelar de la membrana caracterizada por la formación de complejos móviles fármaco - fosfolípido. Esto probablemente mejora la estabilidad de la membrana, permitiendo que la membrana y las proteínas transmembranales mantengan o recuperen su estructura tridimensional o plegamiento esencial para ejercer su función. Piracetam tiene efectos neuronales y vasculares.

Efectos farmacodinámicos

Efecto neuronal

A nivel neuronal, piracetam ejerce su actividad membranal de varias formas. En animales, piracetam potencia varios tipos de neurotransmisión, principalmente mediante modulación post

sináptica de la densidad y actividad de los receptores. Tanto en animales como en humanos, mejoraron las funciones involucradas en los procesos cognitivos como aprendizaje, memoria, atención y conciencia, en sujetos normales y en estados de deficiencias, sin el desarrollo de efectos sedantes o psicoestimulantes. Piracetam protege y restaura las capacidades cognitivas en animales y hombres después de varios tipos de lesiones cerebrales como hipoxia, intoxicaciones y tratamiento electro convulsivo. Protege contra los cambios inducidos por hipoxia de la función y el desempeño cerebral, evaluados mediante evaluaciones electroencefalográficas (EEG) y psicométricas.

Efectos vasculares

Piracetam ejerce sus efectos hemorrágicos sobre trombocitos, eritrocitos, y sobre las paredes de los vasos sanguíneos aumentando la deformabilidad de los eritrocitos, disminuyendo la agregabilidad de los trombocitos, disminuyendo la adhesión de los eritrocitos a las paredes de los vasos, y disminuyendo el vaso espasmo capilar.

Efectos sobre eritrocitos

En pacientes con anemia de células falciformes, piracetam mejora la deformabilidad de la membrana eritrocitaria, disminuye la viscosidad de la sangre y evita la formación de pilas de eritrocitos (fenómeno de Rouleaux).

Efectos sobre las plaquetas

En estudios abiertos en voluntarios sanos y en pacientes con fenómeno de Raynaud, las dosis progresivamente mayores de piracetam hasta de 12 g se asociaron con una disminución dependiente de la dosis de las funciones plaquetarias en comparación con los valores pre tratamiento (pruebas de agregación inducidas por ADP, colágena, epinefrina y liberación de β TG), sin cambios significativos del conteo plaquetario. En estos estudios, piracetam aumentó el tiempo de sangrado.

Efectos sobre los vasos sanguíneos

En estudio en animales, piracetam inhibió el vaso espasmo y contrarrestó los efectos de varios agentes espasmogénicos. No presentó acción vasodilatadora y no indujo fenómeno de "secuestro", ni flujo ni reflujo, ni tiene efectos hipotensores.

En voluntarios sanos, piracetam disminuyó la adhesión de los RBC al endotelio vascular, y presentó un efecto estimulante directo sobre la síntesis de prostaciclina en el endotelio sano.

Efectos sobre los factores de coagulación

En voluntarios sanos hasta 9,6 g de piracetam disminuyeron los niveles plasmáticos de fibrinógeno y de los factores de von Willebrand (VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW) en 30 a 40 %, y aumentaron el tiempo de sangrado, en comparación con los valores pre tratamiento.

En pacientes con fenómeno de Raynaud tanto primario como secundario, piracetam 8 g/d durante 6 meses disminuyó los niveles plasmáticos de fibrinógeno y de los factores de von Willebrand (VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW (RCF)) en 30 a 40 %, disminuyó la viscosidad del plasma, y aumentó el tiempo de sangrado, en comparación con los valores pre tratamiento.

Farmacocinética

El perfil farmacocinético de piracetam es lineal e independiente del tiempo, con poca variabilidad intersujeto con un amplio rango de dosis. Esto es consistente con la alta permeabilidad, alta solubilidad y mínimo metabolismo de piracetam. La vida media plasmática de piracetam es de 5 horas. Es similar en voluntarios adultos y en pacientes. Aumentó en ancianos (principalmente debido a alteración de la eliminación renal) y en sujetos con insuficiencia renal. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se logran en el lapso de 3 días después de la dosificación.

Absorción

Piracetam se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral. En sujetos en ayuno, las concentraciones plasmáticas máximas se logran 1 hora después de la dosificación. La biodisponibilidad absoluta de las fórmulas orales de piracetam es cercana al 100%. Los alimentos no afectan el grado de absorción de piracetam, pero disminuyen su C_{max} 17% y aumentan su T_{max} de 1 a 1,5 horas. Las concentraciones máximas típicamente son de 84 µg/ml y 115 µg/ml después de una dosis oral única de 3,2 g y una dosis repetida de 3,2 g dos veces al día, respectivamente.

Distribución

Piracetam no se une a las proteínas plasmáticas, y su volumen de distribución es de aproximadamente 0,6 l/kg. Piracetam cruza la barrera hemato encefálica, ya que se ha medido en líquido cefalorraquídeo después de la administración intravenosa. En líquido cefalorraquídeo, se logró el T_{max} cerca de 5 horas post dosis, y la vida media fue de aproximadamente 8.5 horas.

En animales, las concentraciones más altas de piracetam en cerebro se encontraron en corteza cerebral (lóbulos frontal, parietal y occipital), en la corteza cerebelar, y en los ganglios basales. Piracetam difunde a todos los tejidos, excepto a los tejidos adiposos, cruza la barrera placentaria, y penetra las membranas de eritrocitos aislados.

Metabolismo

Se desconoce si piracetam es metabolizado en el cuerpo humano. Esta falta de metabolismo está apoyada por la amplia vida media en plasma en pacientes anúricos, y por la alta recuperación del compuesto original en la orina.

Eliminación

La vida media en plasma de piracetam en adultos es de aproximadamente 5 horas después de la administración intravenosa u oral. La eliminación corporal total aparente es de 80 - 90 ml/min. La principal vía de excreción es la orina, representando 80 a 100% de la dosis. Piracetam se excreta mediante filtración glomerular.

Linealidad

La farmacocinética de piracetam es lineal en el rango de dosis de 0,8 a 12 g. Las variables

farmacocinéticas, como la vida media y la eliminación, no cambian con respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños

No se ha realizado un estudio farmacocinético formal en niños.

Ancianos

En ancianos aumenta la vida media de piracetam, y este aumento está relacionado con la disminución de la función renal en esta población (*ver Sección de Dosis y Administración*).

Insuficiencia renal

La eliminación de piracetam correlaciona con la depuración de creatinina. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis diaria de piracetam en base a la depuración de creatinina en pacientes con insuficiencia renal (*ver Sección de Dosis y Administración*). En sujetos anúricos con Enfermedad renal en estadio final, la vida media de piracetam aumenta hasta 59 horas. La eliminación fraccional de piracetam fue de 50 a 60% durante una sesión típica de 4 horas de diálisis.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de piracetam. Debido a que 80 a 100% de la dosis se excreta en la orina como fármaco sin cambios, no se esperaría que la insuficiencia hepática por sí misma tenga un efecto significativo sobre la eliminación de piracetam.

Otras características de los pacientes

Género

En un estudio de bioequivalencia que comparó las fórmulas con una dosis de 2.4 g, la C_{max} y el AUC fueron aproximadamente 30% más altas en mujeres (N=6) en comparación con hombres (N=6). Sin embargo, las eliminaciones ajustadas para el peso corporal fueron comparables.

Raza

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales sobre los efectos de la raza. Sin embargo, las comparaciones entre estudios que involucran Caucásicos y Asiáticos, muestran que la farmacocinética de piracetam fue comparable entre las dos razas. Debido a que piracetam se excreta principalmente por vía renal y no existen diferencias raciales importantes en la depuración de creatinina, no se esperan diferencias farmacocinéticas debido a la raza.

Estudios clínicos

Ver Sección de Efectos farmacodinámicos

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Los datos pre clínicos indican que piracetam tiene un bajo potencial de toxicidad. Los estudios con dosis únicas no mostraron toxicidad irreversible después de dosis orales de 10 g/kg en ratones, ratas y perros. No se observó toxicidad a órgano blanco en los estudios con dosis repetidas, de toxicidad crónica, en ratones (hasta 4,8 g/kg/día) ni en ratas (hasta 2,4 g/kg/día).

Se observaron efectos gastrointestinales leves (vómito, cambio en la consistencia de las heces, aumento del consumo de agua) en perros cuando se administró piracetam por vía oral durante un año con dosis que aumentaron progresivamente de 1 a 10 g/kg/día. De forma similar, la administración i.v. de hasta 1 g/kg/día durante 4 - 5 semanas en ratas y perros, no ocasionó toxicidad. Los estudios *in vitro* e *in vivo* no han demostrado potencial de genotoxicidad ni carcinogenicidad.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Excipientes:

Núcleo:

Macrogol 6000; Dióxido de silicio coloidal anhidro; Estearato de Magnesio; Croscarmelosa Sódica.

Recubrimiento:

Mezcla colorante Opadry OY-1-7000 Blanco (Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Macrogol 400).

Mezcla colorante Opadry OY-S-29019 (Hipromelosa; Macrogol 6000).

Vida Útil

La fecha de caducidad viene indicada en los envases.

Almacenamiento

Almacenar a no más de 25° C.

Incompatibilidades

Ninguna conocida

Uso y manejo

No existen requisitos especiales para el uso o manejo de este producto.

Número de versión: 02

Fecha de la versión: 16 de Diciembre del 2013

