

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CICLOFALINA® 800 Comprimidos
CICLOFALINA® 800 Sobres

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CICLOFALINA 800 Comprimidos. Composición por comprimido:
Piracetam (DOE) 800 mg

CICLOFALINA 800 Sobres. Composición por sobre:
Piracetam (DOE) 800 mg

(Ver lista de excipientes en 6.1.)

3. FORMA FARMACÉUTICA

CICLOFALINA 800 Comprimidos: Comprimidos recubiertos.
CICLOFALINA 800 Sobres: Granulado para solución oral en sobres monodosis.

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

CICLOFALINA se administrará preferiblemente por vía oral, y puede tomarse con o sin comida. Los comprimidos se tomarán con la ayuda de algún líquido. El granulado se disolverá en algún líquido.

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

A continuación se incluyen las dosis diarias según la indicación.

Tratamiento sintomático de los estados de deterioro mental

Iniciar el tratamiento administrando 4,8 g al día durante las primeras semanas, para proseguir el tratamiento con una dosis de 2,4 g al día. Las dosis diarias de CICLOFALINA se distribuirán en 2 - 3 tomas.

Tratamiento de las mioclonías corticales

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

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

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. Para evitar la reaparición brusca de la afección, el intento de retirada del tratamiento debe efectuarse reduciendo la dosis de piracetam 1,2 g cada 2 días.

Ajuste de la dosis en ancianos

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

Ajuste de la dosis en 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

Ajuste de la dosis en 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”).

4.3 Contraindicaciones

CICLOFALINA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al piracetam o a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes de la formulación.

CICLOFALINA está contraindicado en pacientes con hemorragia cerebral.

CICLOFALINA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal terminal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido al efecto de piracetam sobre la agregación plaquetaria (ver punto 5.1 Propiedades farmacodinámicas), se recomienda precaución en pacientes con alteraciones hemostáticas, cirugía mayor o hemorragia grave.

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

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

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

Advertencias sobre excipientes

CICLOFALINA 800 Comprimidos contiene glicerol como excipiente, que puede ser perjudicial a dosis elevadas. Puede provocar dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea.

También contiene tartrazina como excipiente, que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

CICLOFALINA 800 Sobres contiene 3,07 g de sacarosa por sobre lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa, deficiencia de sacarasa-isomaltasa y pacientes diabéticos.

También contiene tartrazina como excipiente, que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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 solo, la adición de 9,6 g/día de piracetam 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) y la viscosidad de la sangre y el plasma.

Se espera que el potencial de interacción del fármaco 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 la mayoría de isoformas del citocromo P450 hepático humano (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11) a concentraciones de 142, 426 y 1422 $\mu\text{g/ml}$. Por lo tanto, es poco probable la interacción metabólica de piracetam con otros fármacos.

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

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 Embarazo y lactancia

Los estudios en animales no han mostrado efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo post-natal.

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de piracetam en la mujer embarazada. 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. Por lo que no se recomienda el uso de piracetam durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

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.

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 maquinarias, lo cual deberá tenerse en cuenta.

4.8 Reacciones adversas

A. Ensayos clínicos

Se dispone de datos de seguridad sobre ensayos clínicos a doble ciego controlados con placebo o farmacoclinicos, 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.

Cuando los eventos adversos son agrupados conjuntamente, de acuerdo con el Sistema de Clasificación Orgánica de la OMS, se ha observado la existencia de un grupo de patologías (con una mayor incidencia, estadísticamente significativa) relacionadas con el tratamiento con piracetam: alteraciones psiquiátricas, trastornos del sistema nervioso central y periférico, con alteraciones metabólicas y nutricionales, trastornos corporales globales.

Se han registrado las siguientes reacciones adversas con piracetam con una incidencia estadística altamente significativa respecto a placebo. Las incidencias observadas en pacientes tratados con piracetam (n=3017) frente a placebo (n=2850) son:

Sistema de Clasificación Orgánica de la OMS	Frecuente (> 1%,...10%)	Poco frecuente (>0,1%,...1%)
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Hipercinesia (1,72 frente al 0,42%)	
Alteraciones metabólicas y nutricionales	Incremento de peso (1,29 frente al 0,39%)	
Alteraciones psiquiátricas	Nerviosismo (1,13 frente al 0,25%)	Somnolencia (0,96 frente al 0,25%) Depresión (0,83 frente al 0,21%)
Trastornos Corporales Globales		Astenia (0,23 frente al 0,00%)

B. Experiencia post-comercialización

A continuación se describen las reacciones adversas recogidas en los datos de post-comercialización (clasificadas de acuerdo con el MedDRA Sistema de Clasificación Orgánica). Estos datos son insuficientes para dar soporte a una estimación de su incidencia sobre la población a tratar.

- Alteraciones del oído y del laberinto: vértigo.
- Alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, vómito.
- Alteraciones del sistema inmune: reacción anafiláctica, hipersensibilidad.
- Alteraciones del sistema nervioso: ataxia, pérdida de equilibrio, agravamiento de la epilepsia, cefalea, insomnio, somnolencia.
- Alteraciones psiquiátricas: Agitación, ansiedad, confusión, alucinaciones.
- Alteraciones de la piel y tejidos subcutáneos: edema angioneurótico, dermatitis, prurito, urticaria.

Muy raramente se ha descrito dolor local, tromboflebitis, pirexia o hipotensión después de una administración por vía intravenosa.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se ha descrito un caso de diarrea con sangre con dolor abdominal asociado a la ingesta oral de 75 g de piracetam al día, debido seguramente a la gran cantidad de sorbitol contenido en la formulación utilizada.

No se ha descrito ningún otro caso de reacciones adversas relacionado con una sobredosis.

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 terapéutico: Nootrópicos, código ATC: N06B X03. El principio activo piracetam es una pirrolidona (2-oxo-1-pirrolidona-acetamida), un derivado cíclico del ácido gamma-aminobutírico (GABA).

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.

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 cognitivas 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 vasoespasma 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 vasoespasma 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 córtex cerebral (lóbulos frontales, parietales y occipitales), en el córtex 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.

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 intravenosa u 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

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.

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.

Ancianos

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

Niños

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 preclínicos 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). Del mismo modo, administraciones por vía intravenosa en ratas y perros de dosis de hasta 1 g/kg/día no provocaron toxicidad.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

CICLOFALINA 800 Comprimidos

Núcleo:

Povidona

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Etilcelulosa
Hipromelosa
Glicerol (E-422)
Dióxido de titanio (E-171)
Laca de tartrazina (E-102)
Talco.

CICLOFALINA 800 Sobres

Sacarosa
Sacarina de sodio
Esencia de limón
Tartrazina (E-102)
Glicirrinato de amonio.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

CICLOFALINA 800 Comprimidos: 5 años
CICLOFALINA 800 Sobres: 5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

CICLOFALINA 800 Comprimidos
Envases con 20 y 60 comprimidos en blisters de PVC/aluminio.

CICLOFALINA 800 Sobres
Envases con 30 y 60 sobres monodosis de complejo laminado papel/aluminio/polietileno.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Ninguna en especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA, S.L.
Polígono Ind. Colón II
Venus, 72
08228 Terrassa (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CICLOFALINA 800 comprimidos: 54.735
CICLOFALINA 800 sobres: 53.167

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

CICLOFALINA 800 Comprimidos: 16 de enero de 1976
CICLOFALINA 800 Sobres: 20 de junio de 1975

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2004