

# **Pramistar<sup>®</sup>**

pramiracetam 600 mg

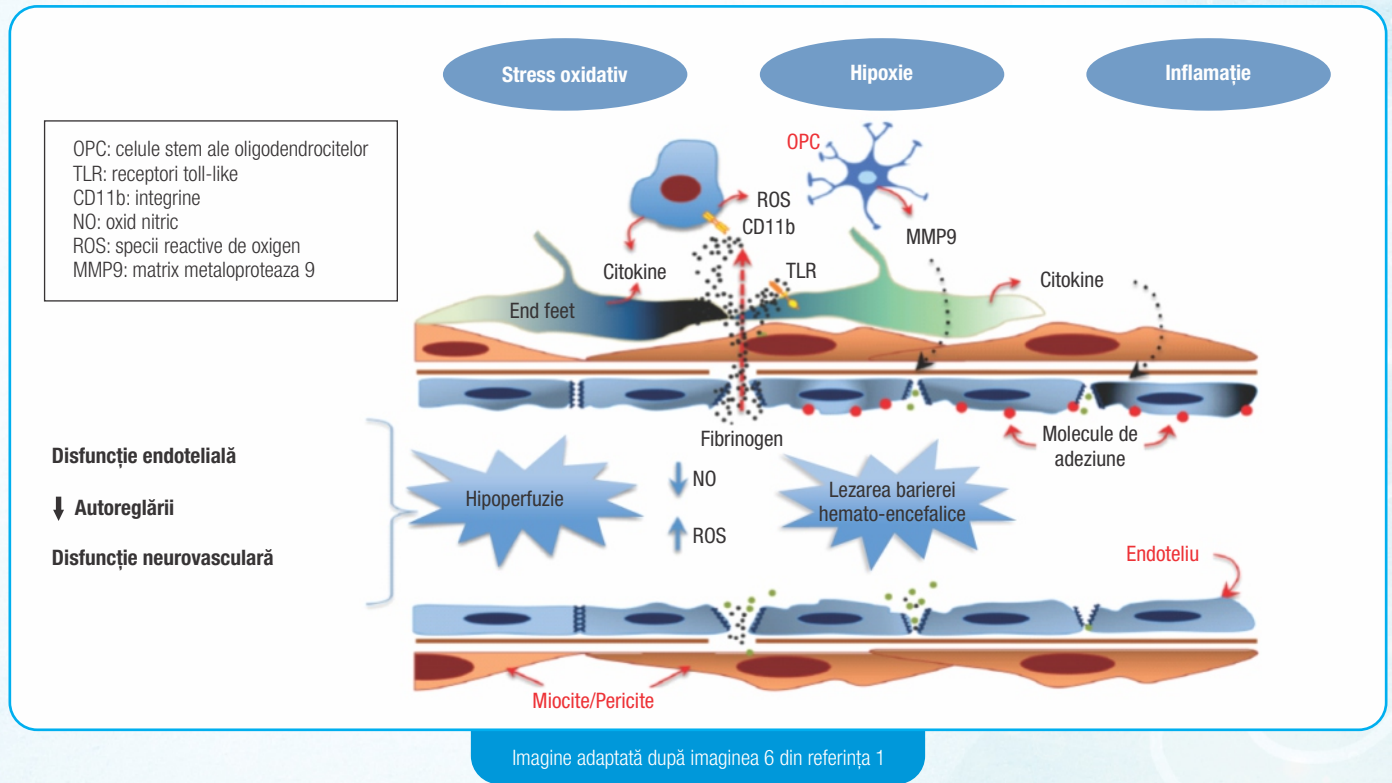


Tratamentul tulburărilor de memorie sau de concentrare degenerative sau vasculare, mai ales la vârstnici<sup>1</sup>





# Mecanismele potențiale ale leziunii vaselor sangvine indusă de factorii de risc vascular<sup>1</sup>

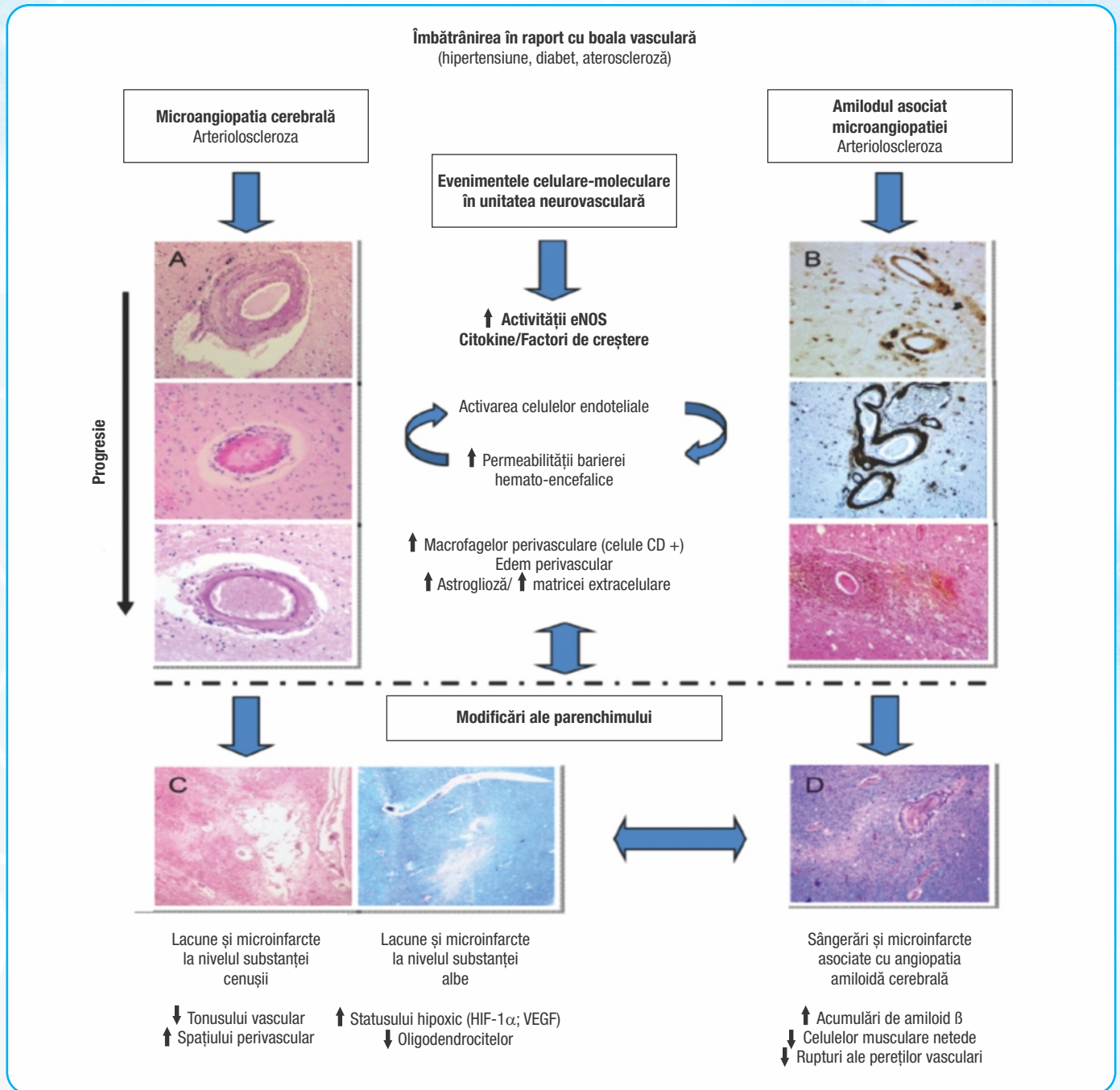


Disfuncția endotelială, deficiența autoreglării și disfuncția cuplării neurovasculare, în parte mediate de stressul oxidativ și deficitul de oxid nitric, reduc fluxul sangvin cerebral determinând hipoperfuzie și hipoxie tisulară. Pe lângă hipoperfuzie, o consecință critică a disfuncției endoteliale este creșterea permeabilității barierei hemato-encefalice care conduce la extravazarea proteinelor plasmatice, inclusiv fibrinogen la nivel cerebral. Fibrinogenul activează CD 11b și TLR determinând producția de ROS, citokine proinflamatorii și MMP din microglia activată, astrocite reactive și OPC. Inflamația la rândul ei disfuncția barierei hemato-encefalice și induce expresia moleculelor de adeziune în celulele endoteliale contribuind la adeziunea leucitară și plachetară și ocluzie microvasculară<sup>1</sup>.

Tulburarea cognitivă vasculară definește alterarea cogniției, variind de la deficite subtile la demența atribuite cauzelor cardiovasculare. Deseori coexistând cu Boala Alzheimer, demența mixtă vasculară și neurodegenerativă a devenit principala cauză a tulburărilor cognitive asociate cu vârsta. Mecanismul central al bolii este rolul crucial pe care îl au vasele sangvine în sănătatea cerebrală, nu numai pentru asigurarea oxigenului și nutrienților dar și pentru semnalizarea trofică care leagă indisolubil starea de sănătate a neuronilor și celulelor gliale de cea a celulelor cerebrovasculare<sup>1</sup>.



# Modificările progresive vasculare și parenchimotoase cerebrale<sup>1</sup>



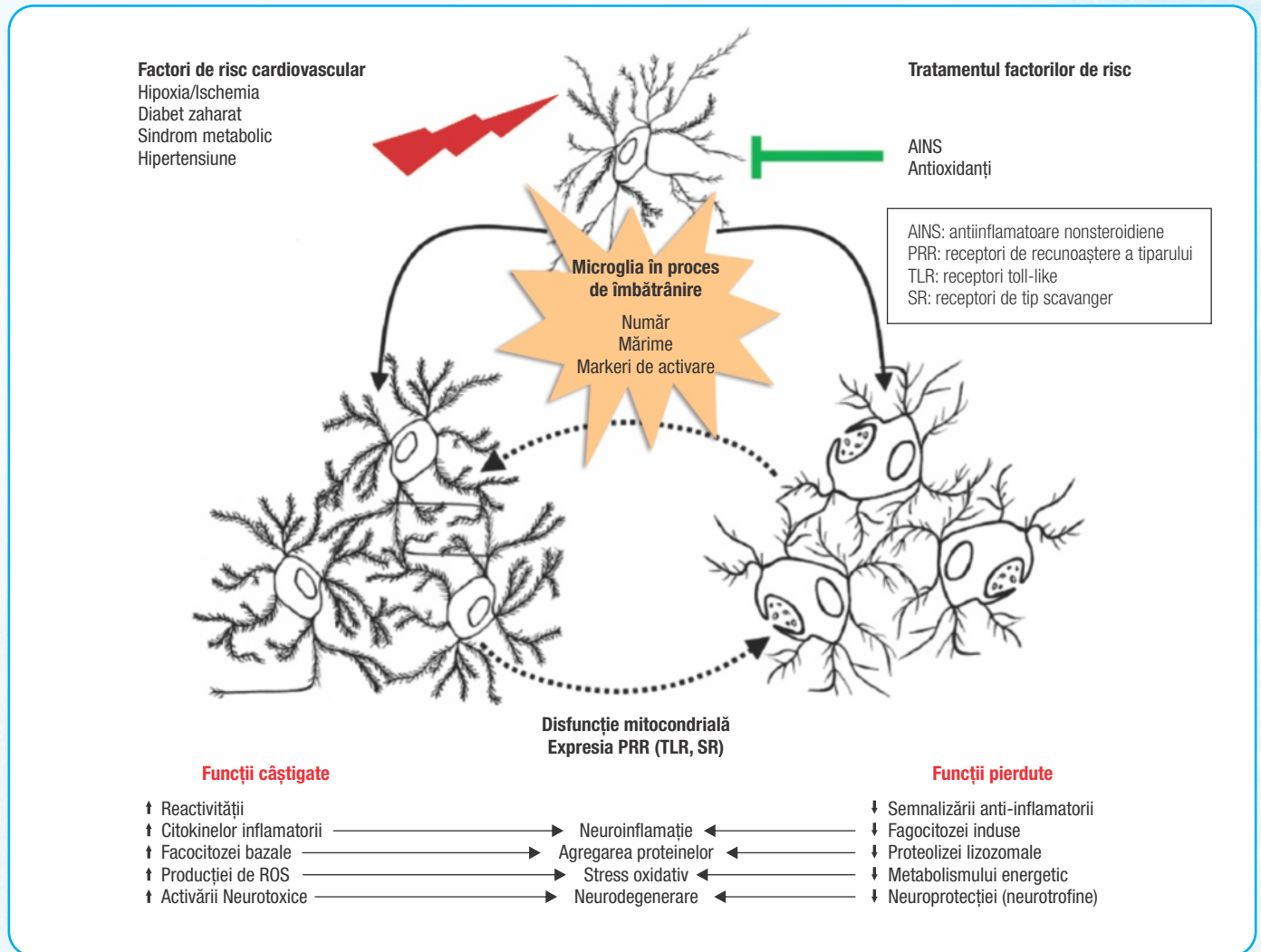
Imagine adaptată după imaginea din referința 1

eNOS: sintetaza endotelială de oxid nitric  
 CD68: clusterul de diferențiere 68 din microglie  
 HIF-1α: factor de transcripție inductor de hipoxie 1 inductibil de hipoxie 1α  
 VEGF: factorul de permeabilitate vasculară

Activitatea colinergică corticală la nivelul sinapsei este redusă în demența multi-infarct. Totuși, pierderea funcției colinergice a fost evidentă numai la pacienții cu Demență Vasculară și patologie Alzheimer concomitentă<sup>1</sup>.



# Modificările funcției celulei gliale dependente de vârstă<sup>1</sup>

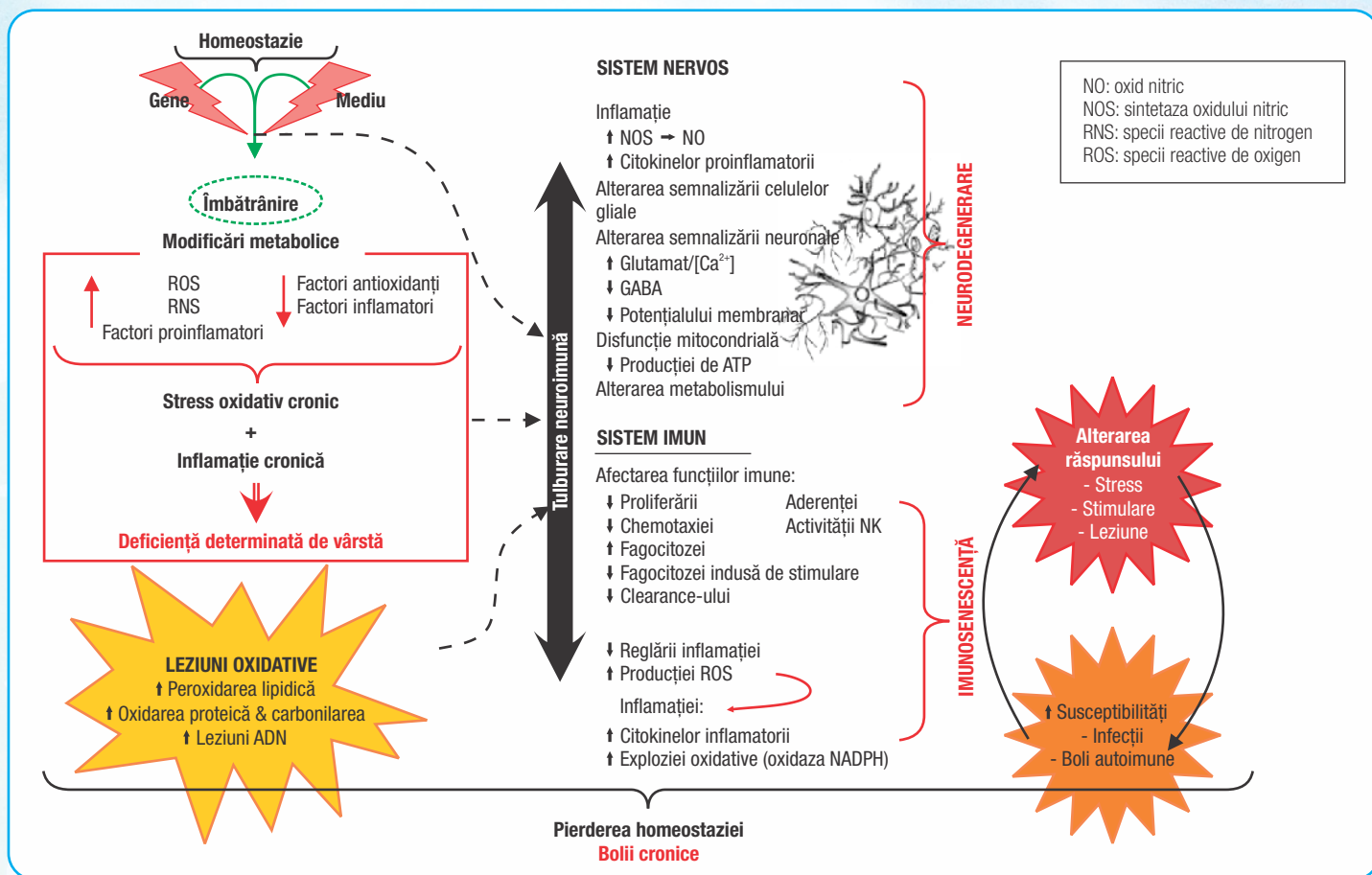


Imagine adaptată după imaginea 4 din referința 1

În creierul în proces de îmbătrânire microglia se găsește într-un număr mai mare, o mărime mai mare și într-o stare de activare. Aceasta poate fi afectată de modificările adiționale fiziopatologice sistemice asociate cu alte modificări asociate vârstei, factorii de mediu și procesele diverselor afecțiuni cum ar fi factorii de risc cardiovascular și sindromul metabolic sau alte leziuni. Procesele dăunătoare promovează în plus un mediu inflamator crescând activarea citotoxică a celulelor microgliale, iar managementul factorilor de risc și intervențiile terapeutice pot determina o îmbătrânire sănătoasă. Modificările microgliei îmbătrânite depind atât de câștigarea cât și de pierderea unor funcții. Acestea au activitatea fagocitică bazală crescută, deși capacitatea de inducere a fagocitozei când este stimulată este redusă, împreună cu o activitate lizozomală redusă rezultând un clearance redus. Microglia are de asemenea o producție crescută de citokine inflamatorii și specii reactive. Aceste modificări determină o înclinare a balanței către o scădere a funcțiilor protective și creșterea neurotoxicității<sup>1</sup>.



# Îmbătrânirea sistemului nervos și imun și interferențele neuro-imune<sup>1</sup>

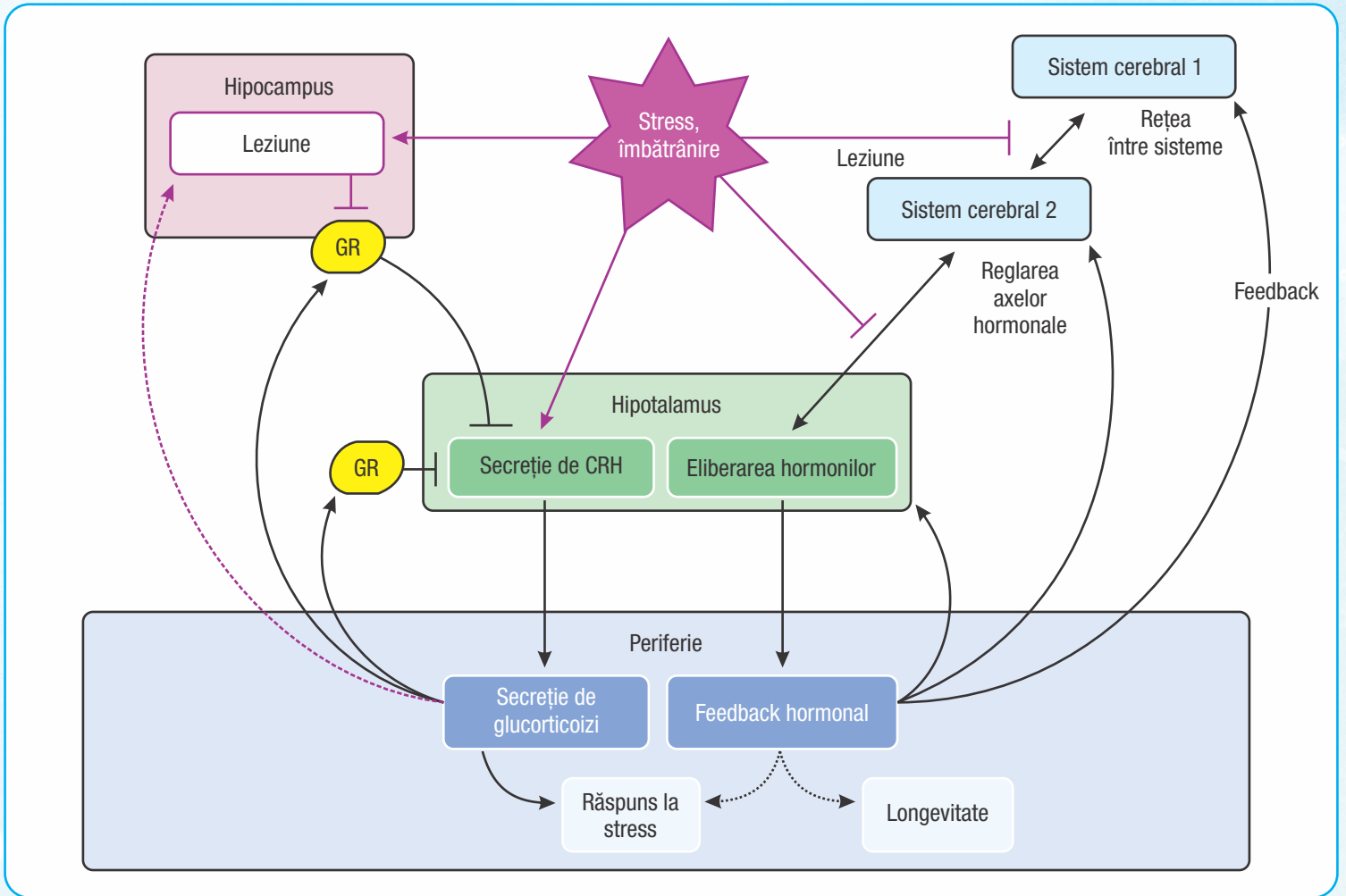


Imagine adaptată după imaginea 5 din referința 1

Îmbătrânirea sănătoasă a sistemului nervos și imun depind atât de factorii genetici cât și de factorii de mediu. Îmbătrânirea este asociată cu o stare de stress oxidativ cronic de grad ușor și inflamație (cu producția de mediatori reactivi și compuși inflamatori și o scădere a capacității antioxidante și antiinflamatorii) care pare să fie cauza unei părți importante a deteriorării sistemului nervos și imun determinate de vârstă, precum și a comunicării neuroimune. Datorită funcțiilor lor complexe, sistemul nervos central (SNC) și sistemul imun sunt vulnerabile în special la leziunile oxidative (de ex peroxidarea lipidelor, oxidarea proteinelor, lezarea ADN-ului) care contribuie la stress-ul oxidativ și inflamație. Modificările funcției imune dependente de vârstă, cunoscute sub numele de imunosenescență, determină o susceptibilitate crescută la infecții și cancer, inflamație și boli autoimune. La nivelul sistemului nervos central, stress-ul oxidativ are un impact negativ asupra funcției, conducând la disfuncție mitocondrială și metabolism energetic modificat, semnalizare neuronală și glijală alterată. Poate fi o perturbare a ciclului glutamat-glutamină și nivele crescute de calciu neuronal care sunt implicate în mecanismul leziunii neuronale conducând la pierderea funcției, excitotoxicitate și apoptoză. În plus, disfuncția interferenței neuron-glie conduce la o neuroinflamație cronică, care promovează a activare prelungită a microgliei și mai departe inducerea disfuncției și modificărilor degenerative. Toate aceste modificări contribuie la declinul funcțional și la dezvoltarea bolilor neurodegenerative<sup>1</sup>.



# Creierul ca potențial reglator al îmbătrânirii organismului<sup>1</sup>



Imagine adaptată după imaginea 4 din referința 1

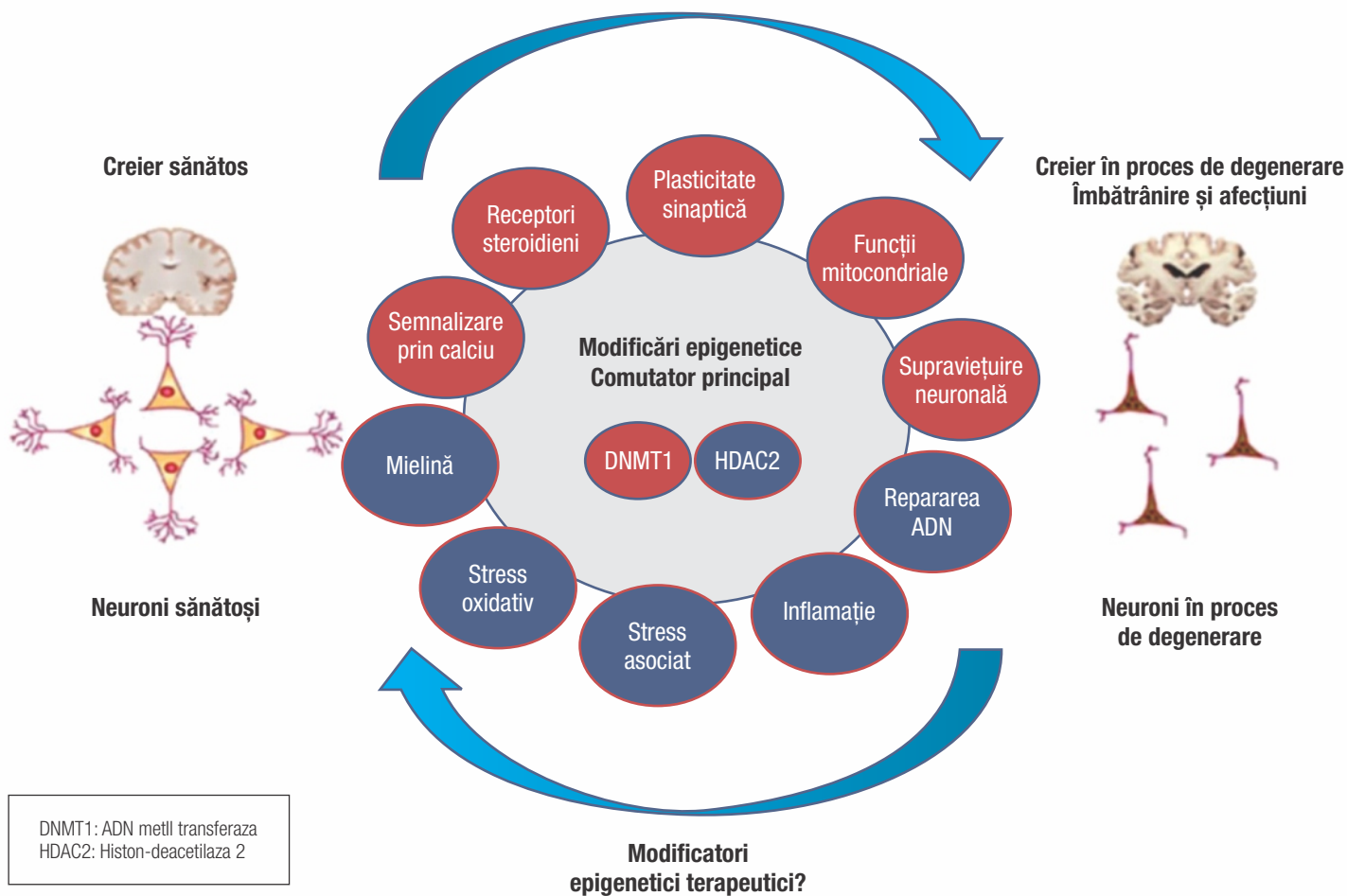
CRH: hormonul de eliberare a corticotropinei  
GR: receptor de glucocorticoid



# Modificările care determină declinul cognitiv legat de vârstă<sup>1</sup>



## Procesul de îmbătrânire

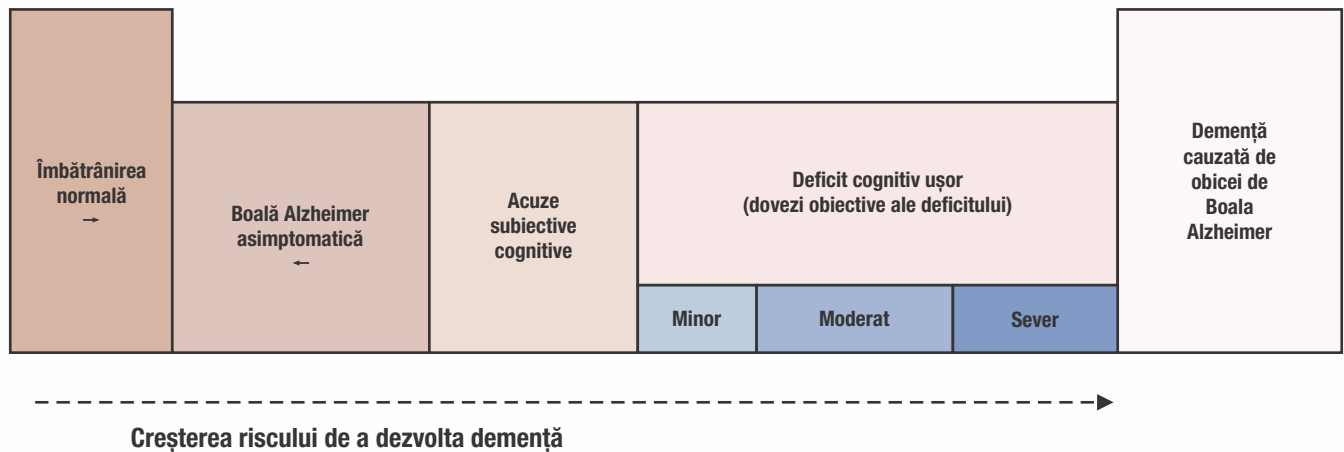


Imagine adaptată după imaginea 1 din referința 1

Îmbătrânirea cerebrală este acompaniată de alterarea expresiei (cercurile roșii reprezintă inhibare; cercurile albastre reprezintă stimulare) genelor ce aparțin mai multor căi. Modificările epigenetice, în mod particular scăderea nivelului DNMT 1 și creșterea nivelului HDAC 2 pot fi principalii reglatori și prin urmare modificatorii epigenetici s-ar putea dovedi a fi obiective terapeutice ideale<sup>1</sup>.



# Spectrul tulburărilor cognitive<sup>1</sup>



## Spectrul tulburărilor cognitive

Imagine adaptată după imaginea din referința 1

Efectele combinate ale anumitor factori de risc vascular pot accelera procesul de declin cognitiv. Fumatul și hipertensiunea arterială pe termen lung (TA sistolică >160 mmHg) par să crească riscul declinului cognitiv în timp la 8 ani de monitorizare la vârstnici<sup>2</sup>.

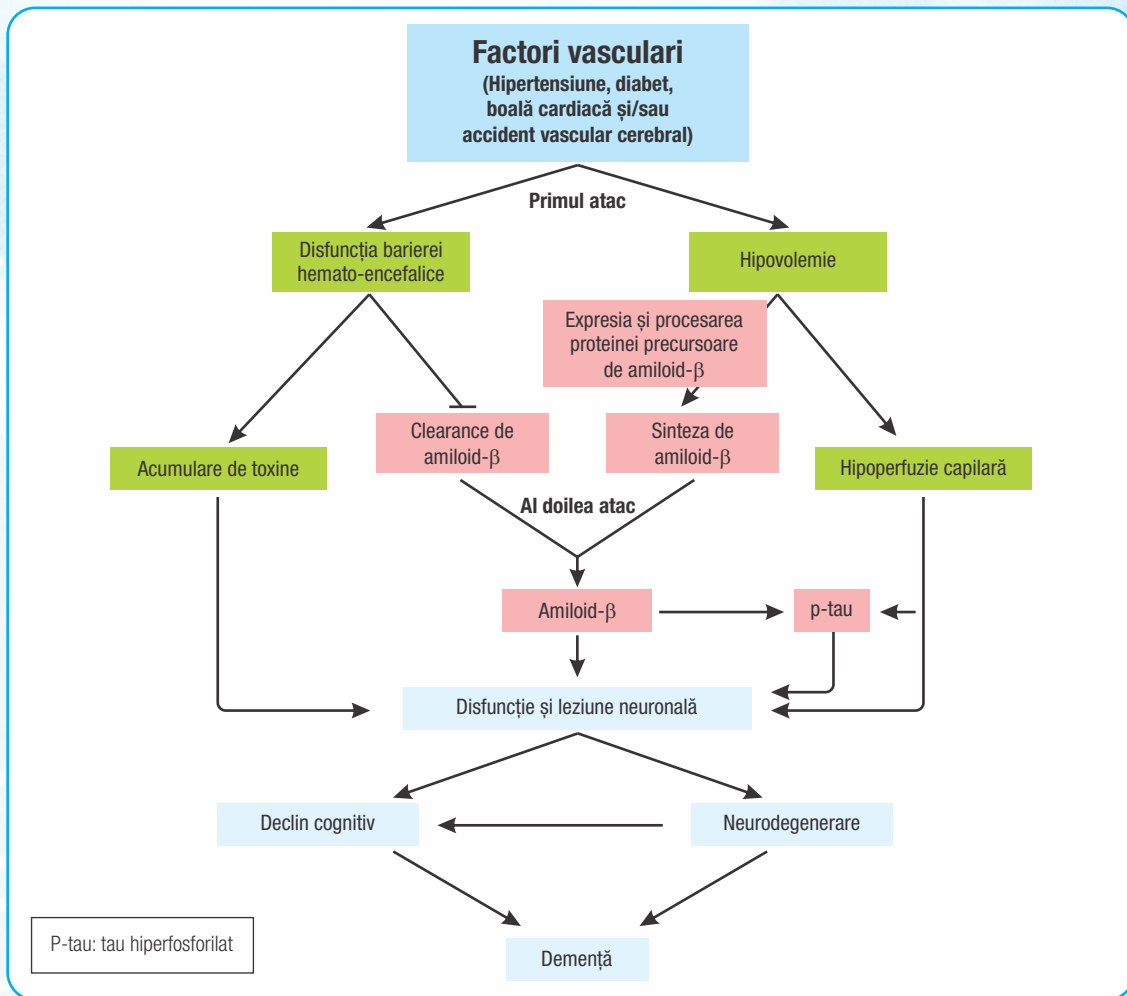
Adaptat după:

1. A. Burns et al., Lancet 2002; 360: 1963-65

2. A. Dregan et al; Age and Ageing 2012; 0: 1-8; doi: 10.1093/ageing/afs166



# Ipoteza celor 2 atacuri vasculare a Bolii Alzheimer<sup>1</sup>



Imagine adaptată după schema 1 din referința 1

Există o suprapunere substanțială între factorii de risc pentru tulburările vasculare cerebrale și Boala Alzheimer. De exemplu, diabetul vârstei adulte, hipertensiunea și obezitatea sunt factori de risc vascular care predispun la Boala Alzheimer și Demența Vasculară. În prezent, este unanim recunoscut faptul că cele mai multe cazuri de Boală Alzheimer au o patologie mixtă vasculară și boala vaselor mici. Mai mult, hipoperfuzia-hipoxia creierului, infarctele silențioase, prezența unuia sau a mai multor episoade de infarct, accident vascular cerebral și atacuri ischemice tranzitorii sau hipoxice, toate cresc riscul de boala Alzheimer. În această tulburare, deși evenimentele moleculare și celulare pentru fiecare etapă în procesul bolii și pentru fiecare factor de risc nu sunt absolut clare, factorii vasculari ar putea converge toți către o cale comună - boala finală, care implică disfuncție microvasculară cerebrală și / sau degenerescență, precum și patologia amiloid- $\beta$  și tau<sup>1</sup>.

Conform ipotezei atacurilor vasculare în 2 etape succesive în cadrul bolii Alzheimer, factorii de risc vascular (primul atac) duc la disfuncția barierei hematoencefalice și la reducerea fluxului sanguin cerebral (hipovolemie), inițiind astfel cascada evenimentelor care preced demența<sup>1</sup>. Pe calea non-amiloid- $\beta$  se acumulează substanțe toxice și hipoperfuzia capilară induce disfuncție neuronală precoce<sup>1</sup>. Leziunile vasculare reduc de asemenea clearance-ul de amiloid- $\beta$  la nivelul barierei hemato-encefalice și crește producția acestui peptid din proteina precursoră a amiloidului  $\beta$ , conducând la acumularea de amiloid- $\beta$  (calea amiloid- $\beta$ )<sup>1</sup>. Creșterea amiloidului  $\beta$  (al doilea atac) amplifică disfuncția neuronală, accelerează neurodegenerescența și demența, și contribuie la autopropagarea bolii. Amiloidul  $\beta$  și / sau hipoperfuzia poate induce hiperfosforilarea tau-lui (p-tau), conducând la formarea ghemurilor neurofibrilare<sup>1</sup>.



## Mecanisme de acțiune<sup>1,2</sup>

Prin efectul său pe receptorii colinergici și metabolismul colinei, pramiracetamul stimulează activitatea neuronală<sup>1</sup>.

Baza neurochimică pentru inversarea memoriei poate fi creșterea selectivă a sintezei acetilcolinei în neuronii hipocampici<sup>2\*</sup>

În studii clinice, pe pacienți cu de demență senilă ușoară până la moderată pramiracetam a demonstrat îmbunătățirea capacității de memorare, a capacității de învățare, a memoriei, orientării și a altor capacități mentale<sup>1</sup>.

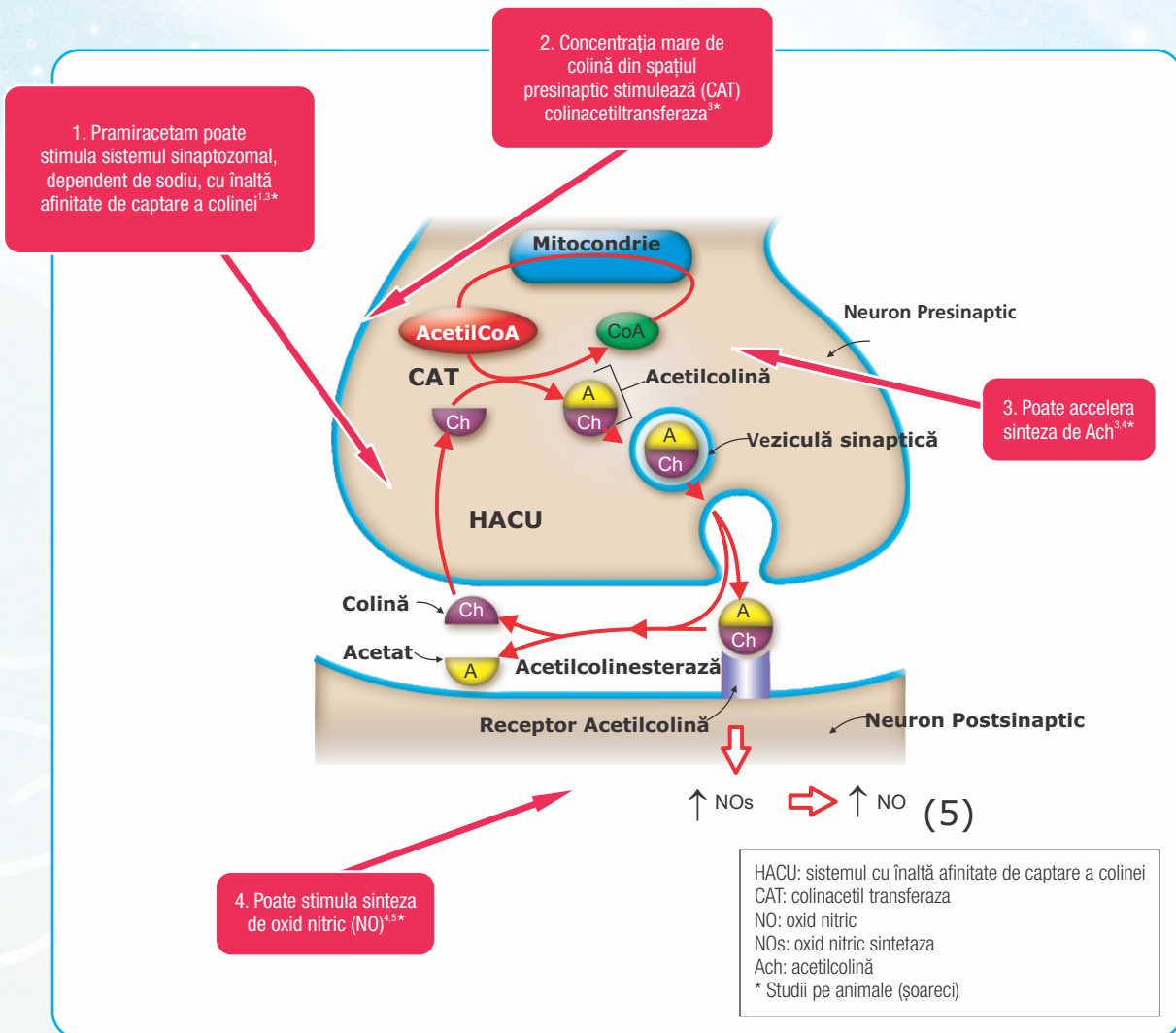
Pramiracetam nu are efecte sedative asupra sistemului nervos central și nici nu influențează activitatea sistemului nervos vegetativ. Cu toate acestea, în studii pe animale, medicamentul a produs un efect antidepresiv moderat<sup>1</sup>.

1. Pramistar® - Rezumatul caracteristicilor produsului – Decembrie 2019

2. Branconnier R.J. et al., Psychopharmacology Bulletin; 1983; 19: 726-730

\* Studii pe animale





Imagine adaptată după imaginea 1 din referința 5

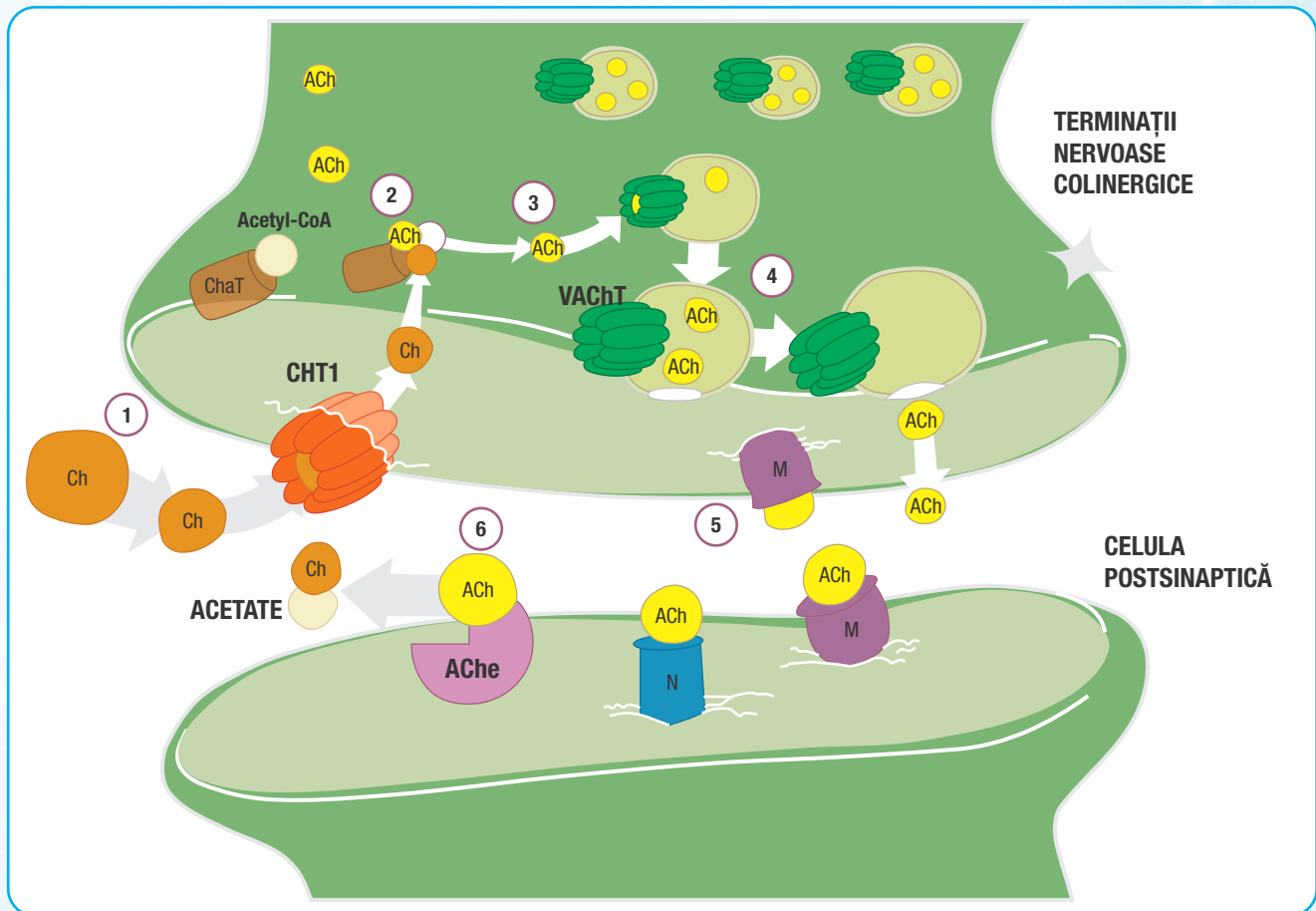
Adaptat după:

1. Pugsley TA et al. Drug Development Research; 3: 407-420, 1983
2. Branconnier R.J. et al.; Psychopharmacology Bulletin; 19: 726-730, 1983
3. Shih Y.H. et al.; Life Sciences; Vol.36: 2145-2152, 1985
4. Corasaniti M.T. et al.; Funct. Neurol.; 10 (3): 151-155, 1995
5. Huang P.E., Current Biology; 7:R141-R143, 1997

\* date obținute din experimentele pe animale



# Stocarea și eliberarea de acetilcolină<sup>1</sup>



ACh: acetilcolină  
AChE: acetilcolinesterază  
ChAT: colinacetiltransferază  
CHT1: transportorul colinei de înaltă afinitate 1

Imagine adaptată după imaginea 1 din referința 1

Ch: colină  
VACHT: transportor vezicular de acetilcolină  
N: receptor nicotinic  
M: receptor muscarinic

Acetilcolina, prima moleculă chimică identificată cu un neurotransmițător este împachetată în veziculele sinaptice datorită activității transportorului vezicular de acetilcolină. O scădere a expresiei transportorului vezicular de acetilcolină a fost raportată în multiple boli și acest lucru are consecințe pentru cantitatea de acetilcolină încărcată în veziculele sinaptice și pentru eliberarea de neurotransmițător. O descoperire surprinzătoare a fost cea care a arătat că majoritatea neuronilor cerebrali pot exprima un al doilea tip de transportor vezicular de neurotransmițător care permite acestor neuroni să secrete două tipuri distincte de neurotransmițători. Astfel un anumit neuron poate utiliza 2 neurotransmițători pentru a regla diferite funcții fiziologice. În plus date recente au arătat că celulele non-neuronale pot exprima mecanisme, utilizate pentru sinteza și eliberarea acetilcolinei. Unele dintre aceste celule se bazează pe transportorul vezicular de acetilcolină de a secreta acetilcolina cu consecințe fiziologice potențiale în periferie<sup>1</sup>.

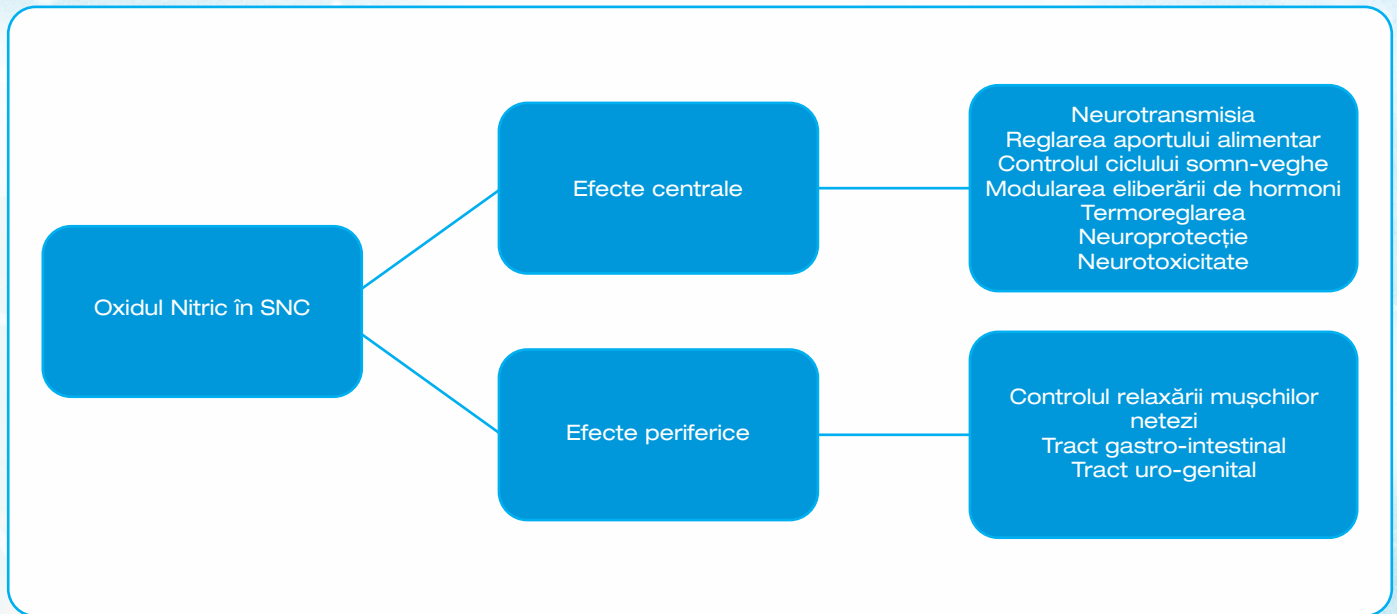
(1) Captarea precursorului de acetilcolină de către CHT 1 care este exprimat în special în neuronii colinergici. (2) În citoplasma terminațiilor nervoase, acetilcolina este sintetizată sub acțiunea enzimei colin-acetil transferaza și apoi este încărcată în veziculele sinaptice (3) de către transportorul vezicular de acetilcolină (4) Până la ajungerea impulsului nervos, veziculele fuzionează cu membrana plasmatică și eliberează neurotransmițătorul care poate transmite semnalul către receptorii nicotinici și muscarinici. (5) Acetilcolina este rapid degradată la acetat și colină (6) de către enzima acetilcolinesteraza. Numărul de domenii transmembranare pentru CHT1 este de 13 iar pentru transportorul vezicular de acetilcolină este de 12. Acestea nu sunt arătate în totalitate în imagine datorită spațiului limitat<sup>1</sup>.



# Oxidul nitric în sistemul nervos central și sistemul nervos periferic<sup>1</sup>



**Molecula gazoasă de semnalizare a oxidului nitric este capabilă de medierea mai multor procese la nivelul sistemului nervos central și periferic<sup>1\*</sup>**

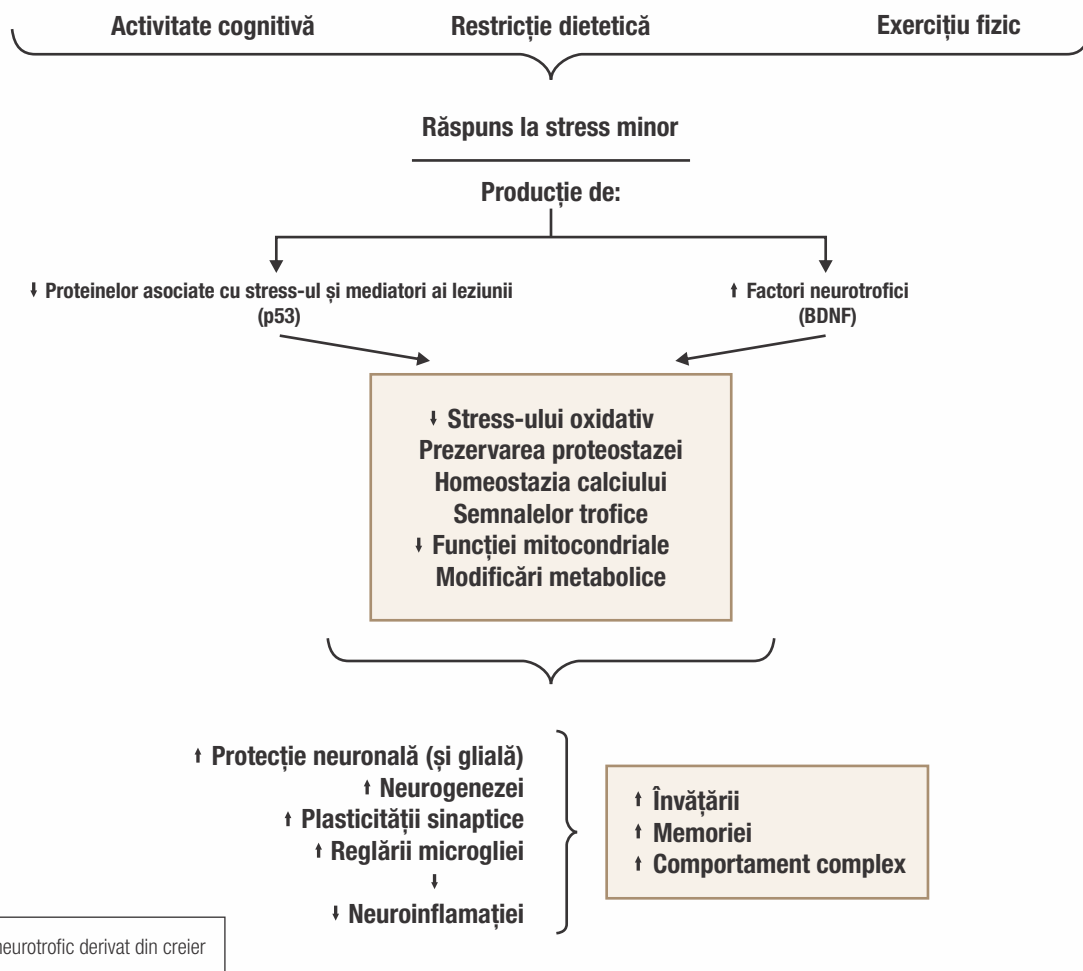


Imagine adaptată după imaginea 1 din referința 1

Oxidul nitric endotelial este generat de sintetaza endotelială activă de oxid nitric (eNOS), o enzimă esențială responsabilă de homeostazia cardiovasculară. Abilitatea NO endotelial de a afecta plasticitatea sinaptică, biogeneza mitocondrială și funcția celulelor stem neuronale, devenind astfel aparent faptul că rolul NO endotelial în controlul funcției sistemului nervos simpatic este complex<sup>2</sup>.



# Modificările stilului de viață ca o strategie de a îmbătrâni frumos<sup>1</sup>

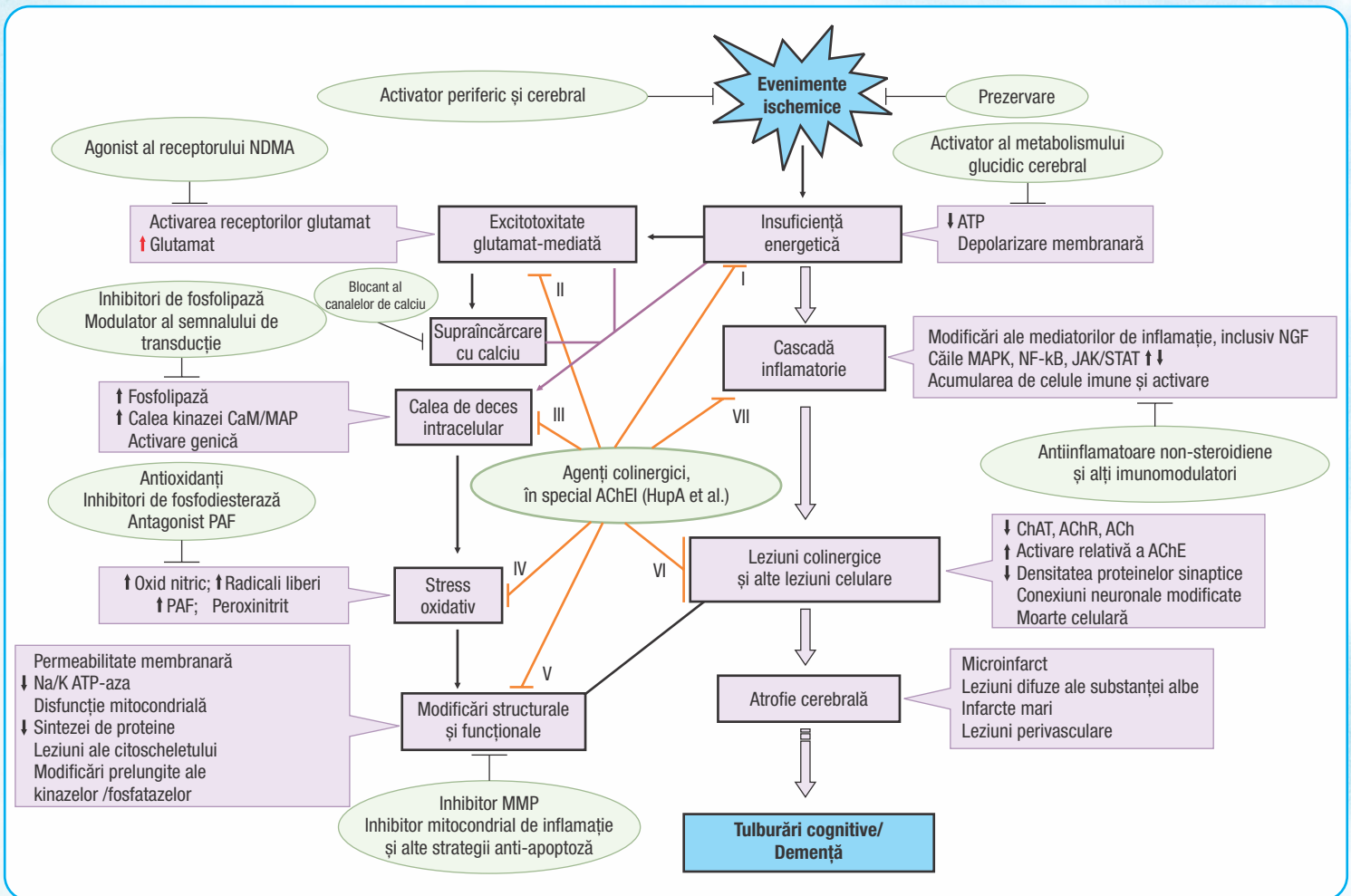


Imagine adaptată după imaginea 7 din referința 1

Activitatea cognitivă, restricția calorică prin dietă și exercițiul fizic moderat induc un răspuns ușor la stress care rezultă într-o scădere a producției de proteine de stress și o scădere a stress-ului oxidativ. În plus, există o producție crescută de factori neurotrofici, printre care factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF), care pare să fie unul din cei mai importanți, dar participă și hormonul de creștere (GH) și factorul de creștere al insulinei 1 (IGF 1). Reducerea semnalelor de stress și creșterea semnalelor trofice acționează asupra funcției mitocondriale, îmbunătățind metabolismul energetic și reducând stress-ul oxidativ la un nivel protectiv. Semnalele de stress și speciile reactive de oxigen, cu concentrația sub un anumit nivel, induc semnale de supraviețuire capabile să restabilească homeostazia celulară dar în caz de niveluri crescute sau niveluri continue poate contribui la îmbătrânire și modificări degenerative<sup>1</sup>.



# Căile tulburării cognitive ischemice vasculare/ demenței și posibilele abordări terapeutice<sup>1</sup>



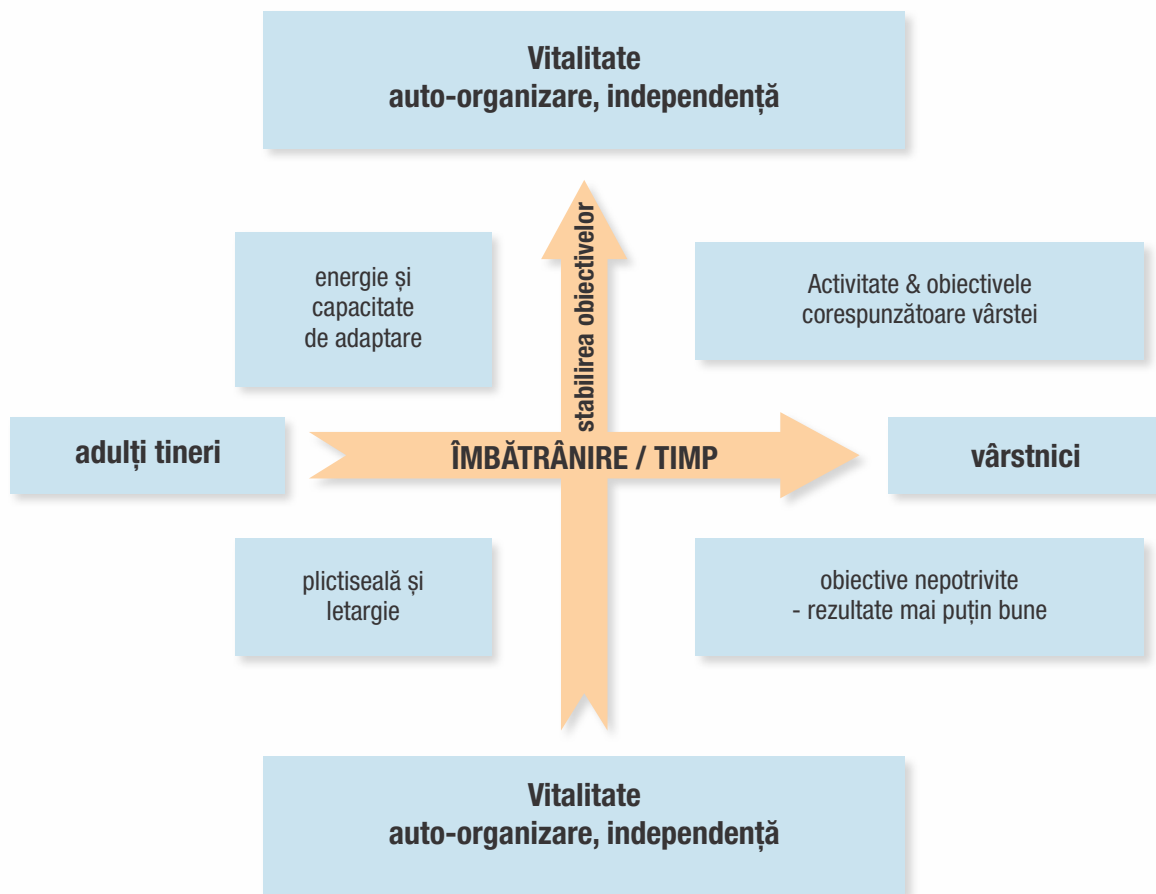
Imagine adaptată după imaginea 1 din referința 1

ATP: adenzin trifosfat  
 CaM: calmodulina  
 Hup A: huperzina A  
 JAK/STAT: Janus kinaza/transductor de semnal și activator al transcripției  
 MMP: matrix-metalo-proteinaze  
 NGF: factor de creștere a nervilor  
 NMDA: N-metil-D-aspartat/ acid aspartic  
 PAF: factor de activare a plachetelor

După ischemia cerebrală, insuficiența energetică și evenimentele consecutive ce apar incluzând inflamația, excitotoxicitatea glutamat-mediată, supraîncărcarea cu calciu, inițierea căilor intracelulare de moarte celulară, stress-ul oxidativ și modificările structurale și funcționale. Mediatorii acestor evenimente interacționează unul cu celălalt și contribuie la leziunile celulare, în care deficitul colinergic este implicat și în final determină tulburare cognitivă sau demență. Opțiunile terapeutice neuroprotective actuale acopera toate țintele moleculare ale cascadei demenței. Interesant, efectele protective ale agenților colinergici, în special inhibitorii de acetilcolinesterază (AChE), implică multiple mecanisme<sup>1</sup>.



# Timp / vârstă ca un vector unidirecțional<sup>1</sup>

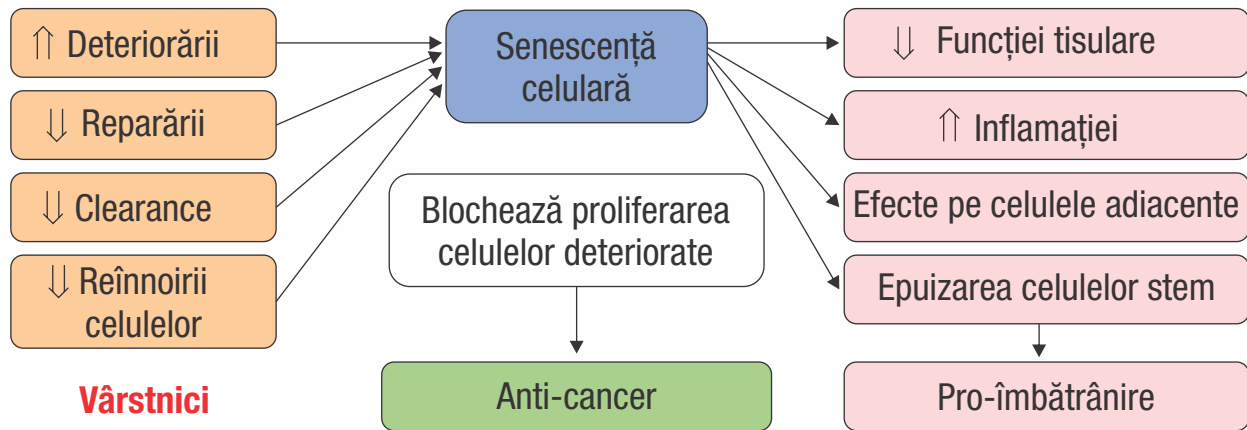
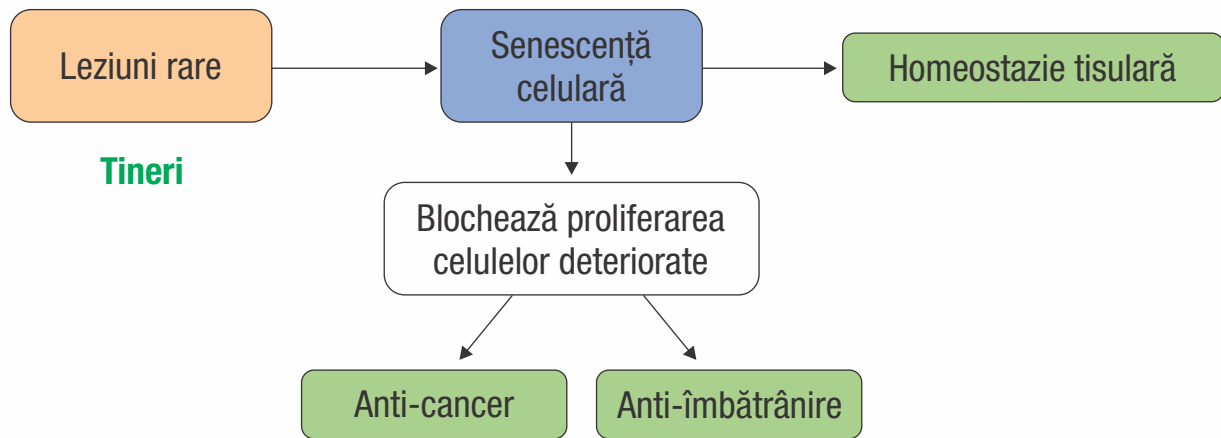


Imagine adaptată după figura 1 din referința 1

Îmbătrânirea transformă tânărul adult într-un vârstnic și este eventual și inevitabil asociată cu pierdere funcțională la sau aproape de sfârșitul speranței maxime de viață. La toate vârstele de maturitate, stabilirea obiectivelor personale crește vitalitatea și scade apatia (reprezentat pe axa verticală a calității vieții), în timp ce lipsa de stabilire a obiectivelor are efect opus. Vitalitatea este asociată cu auto-organizare, independență, energie, capacitate de adaptare și creșterea calității vieții. Apatia este asociată cu scăderea stimei de sine, dependență, plictiseală, letargie și o calitate proastă a vieții. Îmbătrânirea este inevitabilă, dar activitatea și obiectivele corespunzătoare vârstei îmbunătățește calitatea vieții și conduce la rezultate psihologice mai bune decât nestabilirea obiectivelor, obiective minime sau inadecvate<sup>1</sup>.

Deși timpul și îmbătrânirea sunt unidirecționale, oameni adulți care păstrează suficientă funcție cognitivă au capacitatea de a stabili obiective personale, un proces care duce la creșterea „auto-organizării” și creșterea calității vieții în toate etapele vieții<sup>1</sup>.



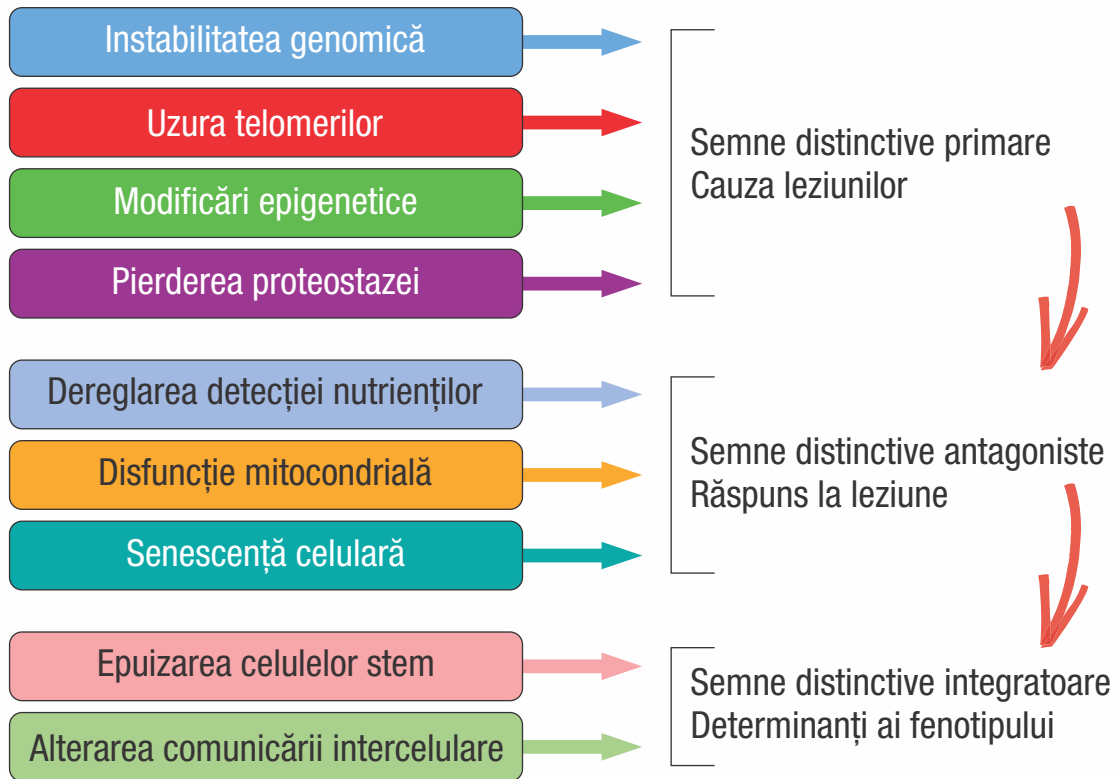


Imagine adaptată după figura 5A din referința 1

La organisme tinere, senescența celulară previne proliferarea celulelor deteriorate, astfel protejând de cancer și contribuind la homeostazia tisulară. La organisme vârstnice, leziunile extinse și clearance-ul deficient și reprovizionarea celulelor senescente determină acumularea acestora, și acest lucru are o serie de efecte negative asupra homeostaziei tisulare care contribuie la îmbătrânire<sup>1</sup>.



# Corelațiile funcționale dintre semnele distinctive ale îmbătrânirii<sup>1</sup>



Imagine adaptată după figura 6 din referința 1

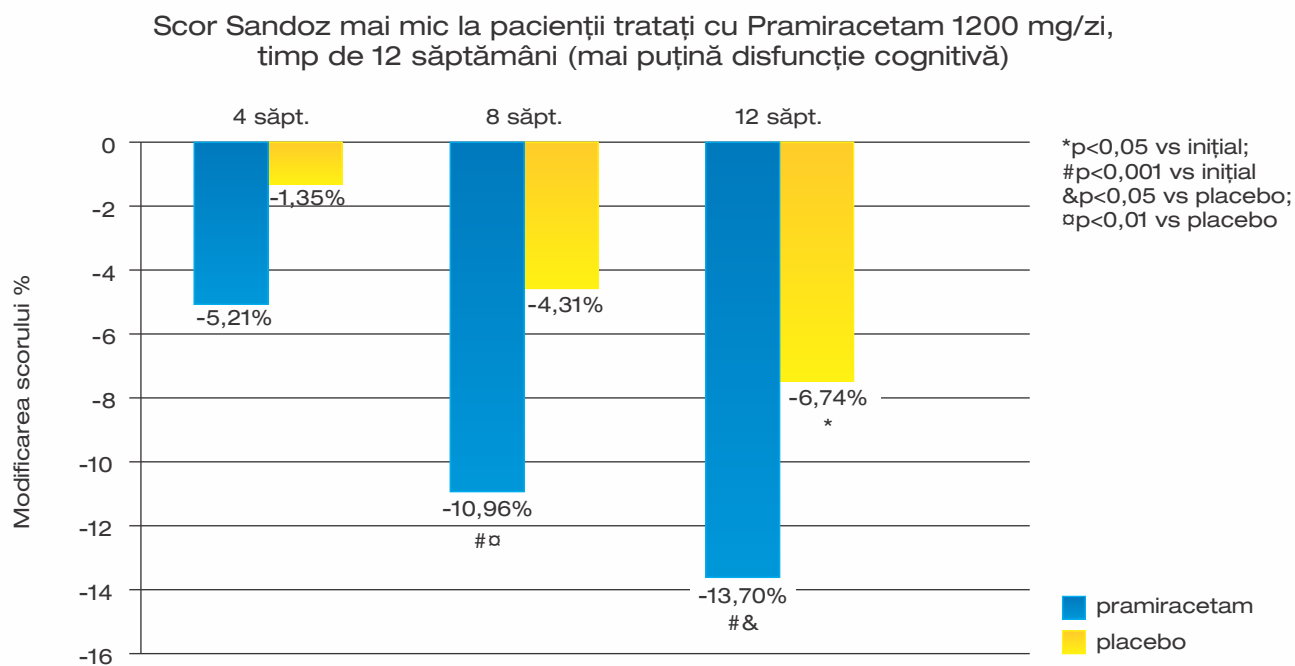
Cele nouă semne distinctive propuse ale îmbătrânirii sunt grupate în trei categorii. În partea de sus, semnele distinctive considerate a fi cauza primară a leziunilor celulare. La mijloc, cele considerate a fi parte a răspunsurilor compensatorii sau antagoniste la leziuni. Aceste răspunsuri inițial atenuează leziunea, dar în cele din urmă, dacă sunt cronice sau exacerbate, ele devin ele însele vătămătoare. În partea de jos, sunt semnele distinctive integratoare care sunt rezultatul final al celor două grupuri anterioare de semne distinctive și sunt responsabile în final de declinul funcțional asociat cu îmbătrânirea.



# Eficacitatea clinică a Pramiracetam în tulburările de memorie ușoare-moderate<sup>1</sup>



## Eficacitatea Pramiracetam vs. placebo în tulburările de memorie ușoare-moderate<sup>1</sup>



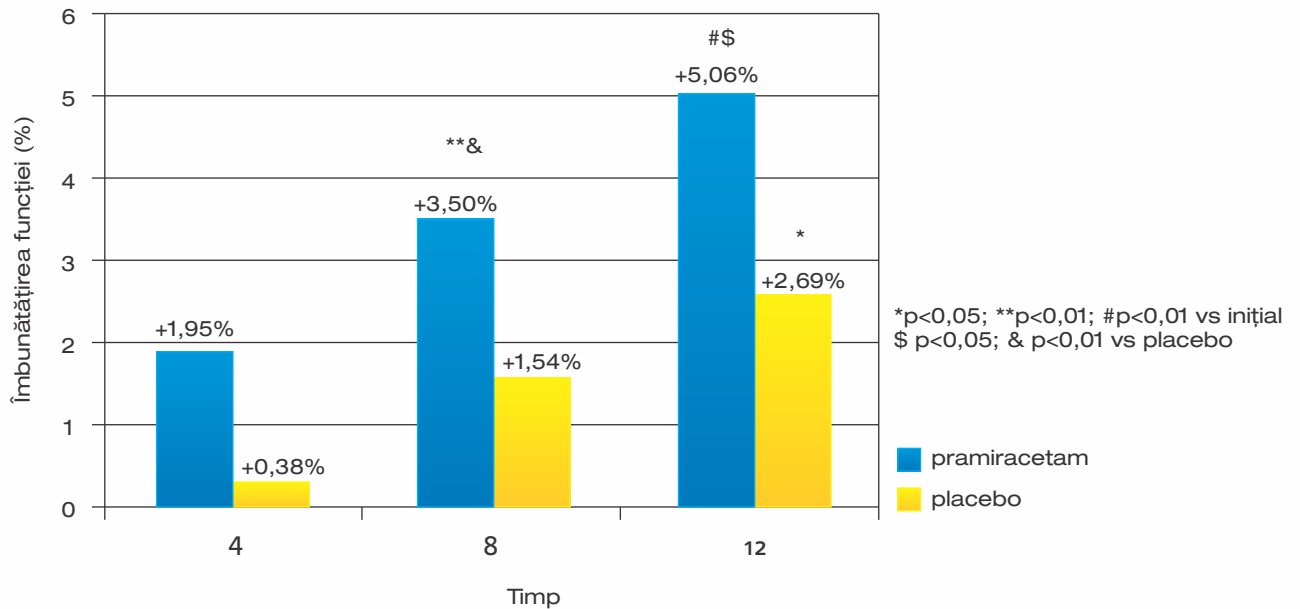
Imagine adaptată după tabelul 2 din referința 1

Studiu dublu orb, controlat placebo pe 60 pacienți vârstnici (vârsta medie 74,6 ani, 39 bărbați și 21 femei) cu tulburare de memorie ușoară-moderată cu durată de cel puțin 6 luni care au fost în mod aleator subdivizați în două grupuri egale. După o perioadă de placebo cu design unic de 2 săptămâni, pacienții au fost randomizați și tratați dublu orb timp de 12 săptămâni cu pramiracetam 600 mg la 12 ore sau placebo. Evaluarea clinică a fost efectuată înainte de tratament și după 4, 8 și 12 săptămâni de tratament prin efectuarea următoarelor teste: Mini Mental State, Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale, Busche Selective Reminding Test, Randt Memory Test and Toulouse – Pieron Test. Pramiracetam a îmbunătățit consistent și semnificativ parametri psihometrici începând de la 8 săptămâni de tratament în timp ce în grupul tratat placebo simptomele nu s-au modificat semnificativ<sup>1</sup>.



# Eficiență clinică în tulburările cognitive<sup>1</sup>

Îmbunătățirea funcției cognitive (%) măsurată cu Mini Mental State Exam<sup>1</sup>



Imagine adaptată după tabelul 2 din referința 1

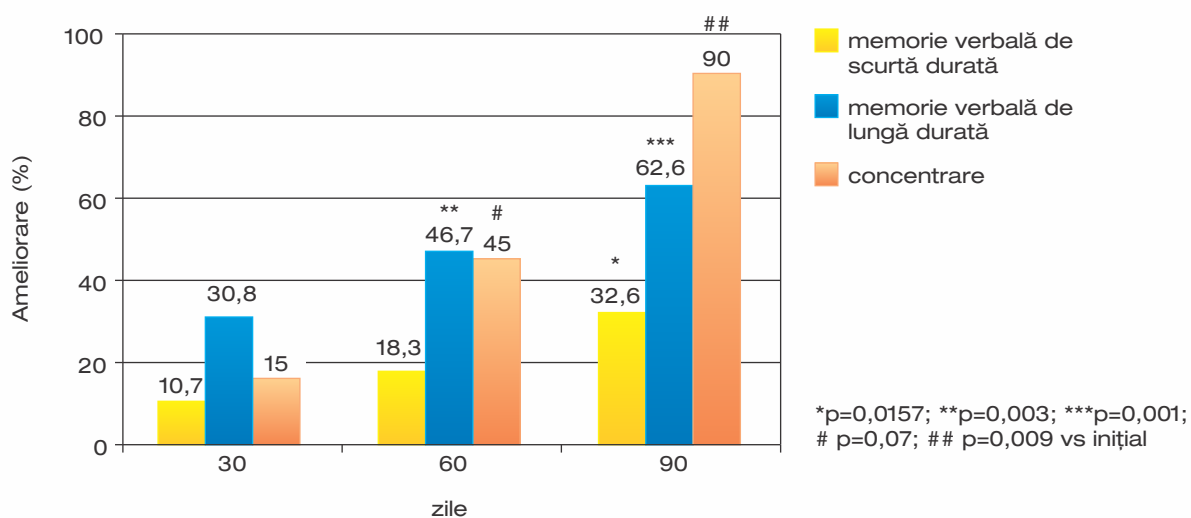
Studiu dublu orb, controlat placebo pe 60 pacienți vârstnici (vârsta medie 74,6 ani, 39 bărbați și 21 femei) cu tulburare de memorie ușoară-moderată cu durata de cel puțin 6 luni care au fost în mod aleator subdivizați în două grupuri egale. După o perioadă de placebo cu design unic de 2 săptămâni, pacienții au fost randomizați și tratați dublu orb timp de 12 săptămâni cu pramiracetam 600 mg la 12 ore sau placebo. Evaluarea clinică a fost efectuată înainte de tratament și după 4, 8 și 12 săptămâni de tratament prin efectuarea următoarelor teste: Mini Mental State, Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale, Busche Selective Reminding Test, Randt Memory Test and Toulouse – Pieron Test. Pramiracetam a îmbunătățit consistent și semnificativ parametrii psihometrici începând de la 8 săptămâni de tratament în timp ce în grupul tratat placebo simptomele nu s-au modificat semnificativ<sup>1</sup>.





## Eficacitatea clinică a Pramiracetam în tulburările de memorie de origine probabil vasculară<sup>1</sup>

Îmbunătățirea memoriei și capacității de concentrare la pacienți cu tulburări moderate, tratați 3 luni cu 1200 mg Pramiracetam (n=10)



Imagine adaptată după tabelul 4 și tabelul 5 din referința 1

Studiu multicentric, deschis, noncomparativ ce a cuprins 104 pacienți vârstnici cu vârsta medie de 74 ani (46 bărbați și 58 femei) cu tulburare cognitivă de origine probabilă vasculară. Criteriile de includere în studiu: vârsta de cel puțin 55 ani, diagnostic clinic de tulburare de memorie ușoară-moderată de cauză vasculară de cel puțin 6 luni, scorul Mini Mental State Examination (MMSE) între 18 și 27 puncte, scorul Hachinski Ischemia Scale (HIS) mai mare de 5 puncte sprijinind astfel posibilitatea patogeniei vasculare a disfuncției vasculare. Pe baza testului Mini Mental State Examination Score, pacienții au fost împărțiți în cei cu tulburare cognitivă ușoară (scor MMSE între 23 și 27) sau moderată (scor MMSE între 18 și 22). Pramiracetam a fost administrat în doză de 600 mg de două ori pe zi timp de 3 luni. Pacienții au fost evaluați înainte de inițierea tratamentului și după 30, 60 și 90 de zile cu testele psihometrice Mini Mental State, Information Memory Concentration, Figure Repetition și Testul celor 15 cuvinte Rey pentru memoria verbală de scurtă și lungă durată. Pramiracetam a dovedit o bună tolerabilitate și eficacitate clinică îmbunătățind deteriorarea mentală de origine probabil vasculară. Rezultatele studiului sugerează că eficacitatea este semnificativă la pacienții cu tulburări de memorie mai importante<sup>1</sup>.



# Factori asociați cu declinul cognitiv<sup>1</sup>

## Întreaga populație

### Risc crescut

Vârsta înaintată\*  
Homocisteină crescută\*  
Boală coronariană\*  
Artrită\*  
Accident vascular cerebral\*  
Sex masculin\*  
Educație  
Istoric de depresie  
Sănătate precară

### Risc scăzut

Căsătoria\*  
Abilitate crescută a mirosului\*  
Boală renală  
Antidepresive

\*populație semnificativă cu risc atribuit

## Variabile cu vârsta și sex

### Vârsta

Migrene  
Istoric de depresie  
Boală coronariană  
Accident vascular cerebral  
Activitate socială

### Sex

Viziune  
Sănătate precară  
HTA diastolică  
Fumatul  
Abilitatea mirosului  
Diabet  
Activitate fizică

### Vârsta și sex

Antidepresive  
Funcția renală

Intervențiile ce vizează factorii modificabili care iau în considerare impactul la întreaga populație, vârstă și sex

Imagine adaptată după figura 1 din referința 1

Prevenind sau tratând condițiile asociate tipic cu îmbătrânirea se poate reduce declinul cognitiv tardiv în întreaga populație. Intervențiile adaptate la anumite grupuri de vârstă și sex pot oferi beneficii suplimentare<sup>1</sup>.

Aceste date sugerează ca etiologia declinului cognitiv este diferită la bărbați față de femei și se modifică de-a lungul vieții. Cu o populație în curs de îmbătrânire, prevalența și povara socială a tulburărilor cognitive este în creștere rapidă<sup>1</sup>.





**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** Pramistar 600 mg comprimate filmate. **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Un comprimat filmat conține pramiracetam 600 mg (echivalent la 818,4 mg sulfat de pramiracetam). Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimat filmat. Comprimate filmate, biconvexe, albe, oblongi, cu șanț de rupere pe ambele fețe. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale. **4. DATE CLINICE:** **4.1 Indicații terapeutice:** Tratamentul tulburărilor de memorie și concentrare de origine degenerativă sau vasculară, mai ales la vârstnici. **4.2 Doze și mod de administrare:** Doze: Doza recomandată este de 600 mg la fiecare 12 ore. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 1200 mg pe zi. Se obține un efect relevant clinic după 4-8 săptămâni de tratament. Pentru tratamentul pe termen lung al persoanelor în vârstă, este necesară evaluarea periodică a clearance-ului creatininei. *Copii și adolescenți (sub 18 ani):* Nu există o utilizare relevantă a Pramistar la populația pediatrică în tratamentul tulburărilor de concentrare și de memorie, degenerative sau legate de patologii vasculare. *Pacienți cu insuficiență renală:* Excreția pramiracetamului este întârziată la pacienții cu insuficiență renală. Semnificația clinică a excreției întârziate a pramiracetamului în cazul afectării ușoare-moderate a funcției renale nu s-a stabilit. De aceea, este necesară precauție în tratamentul pacienților cu afectare ușoară-moderată a funcției renale, iar administrarea de Pramistar trebuie întreruptă în cazul apariției reacțiilor adverse care se pot datora unei acumulări a substanței active în organism. Este contraindicată utilizarea Pramistar în insuficiența renală severă (vezi pct. 4.3). Mod de administrare: Acest medicament se administrează pe cale orală. **4.3 Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Insuficiență renală severă. Insuficiență hepatică. Sarcina și alăptarea. **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** În insuficiența renală ușoară până la moderată, excreția de pramiracetam este mai lentă. De aceea, acest medicament trebuie administrat cu precauție. Administrarea sa trebuie întreruptă în cazul în care apar reacții adverse care se pot datora unei acumulări a substanței active în organism (vezi pct. 4.2). Piracetam, un medicament din aceeași clasă terapeutică, a demonstrat un efect asupra funcției și agregării plachetare și a altor parametri ai hemostazei. De aceea, este necesară prudență în tratamentul concomitent cu anticoagulante sau antiagregante plachetare (vezi pct. 4.5) și în tratamentul pacienților cu tulburări de coagulare (vezi pct. 4.5). **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Nu s-au evidențiat interacțiuni între pramiracetam administrat în doză de 600 mg la fiecare 12 ore și glicozide cardiace, xantine, anticoagulante și inhibitori ECA. Nu se cunosc alte interacțiuni semnificative. Utilizarea concomitentă a unei alte substanțe active din aceeași clasă farmacologică (de exemplu, piracetam) și a unui extract tiroidian (T3 + T4) a produs confuzie, iritabilitate și tulburări de somn. Într-un studiu simplu-orb publicat cu pacienți cu tromboză venoasă severă recurentă, piracetam 9,6 g pe zi nu a modificat dozele de acenocumarol necesare obținerii unui INR între 2,5 și 3,5. Totuși, în comparație cu efectele acenocumarolului în monoterapie, adăugarea a 9,6 g piracetam pe zi a scăzut semnificativ agregarea plachetară, eliberarea β-tromboglobulinei, nivele de fibrinogen și de factori von Willebrand (VIII:C; VIII : vW : Ag; VIII : vW : RCo), vâscozitatea sângelui și a plasmei. **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Nu există date suficiente referitoare la utilizarea de pramiracetam la femei gravide și care alăptează. De aceea, acest medicament nu trebuie administrat la femei în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3). **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Nu au fost efectuate studii legate de efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, au fost raportate ca reacții adverse la Pramistar amețeli, agitație, tremurături și status confuzional (vezi pct. 4.8). De aceea, pacienții trebuie să fie preveniți în privința posibilelor efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. **4.8 Reacții adverse:** Următoarele reacții adverse au fost raportate în studii clinice efectuate pe 1110 subiecți. Sunt clasificate pe clasă de organ și sistem și pe frecvență. Frecvențele sunt definite în felul următor: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100), rare (>1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Apetit scăzut
Tulburări psihice	Frecvente Mai puțin frecvente Rare	Agitație, insomnie Stare de confuzie Disforie



Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Mai puțin frecvente	Amețeli Tremurături
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente Rare	Greață, dureri în abdomenul superior Xerostomie, dispepsie Encoprezis
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Enurezis

**Raportarea reacțiilor adverse suspectate:** Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România. Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

**4.9 Supradozaj:** Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

**5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE: 5.1 Proprietăți farmacodinamice:** Grupa farmacoterapeutică: alte psihostimulante și nootrope, codul ATC: N06BX16. Pramiracetam este un medicament nootrop despre care s-a demonstrat că îmbunătățește memoria și capacitatea de învățare. Mecanismul său de acțiune nu a fost încă complet elucidat, dar prin efectul său pe receptorii colinergici și metabolismul colinei, pramiracetamul stimulează activitatea neuronală. Pramiracetam nu are efecte sedative asupra sistemului nervos central și nici nu influențează activitatea sistemului nervos vegetativ. Cu toate acestea, în studii pe animale, medicamentul a produs un efect antidepresiv moderat. În studii clinice, pe pacienți cu demență senilă ușoară până la moderată pramiracetam, a demonstrat îmbunătățirea capacității de memorare, a capacității de învățare, a memoriei, orientării și a altor capacități mentale.

**5.2 Proprietăți farmacocinetice:** În studii de farmacocinetică la om, s-a demonstrat că medicamentul se absoarbe rapid și aproape complet din tractul digestiv după administrarea pe cale orală. Concentrațiile plasmatice de vârf au fost atinse după 2 – 3 ore. Timpul de înjumătățire este de 4-6 ore. Profilul farmacocinetic la vârstnici nu diferă de cel observat la pacienții tineri, dar clearance-ul pramiracetamului este diminuat în funcție de scăderea clearance-ului creatininei. Pramiracetamul nu se leagă de proteinele plasmatice. Medicamentul este eliminat aproape complet, nemodificat prin urină. **5.3 Date preclinice de siguranță:** Toxicitatea acută a medicamentului la animale este foarte scăzută, cu o DL50 de peste 4000 mg/kg corp la șobolani și șoareci. Toxicitate după doze repetate: Studiile de toxicitate cu durată de un an la câini și șobolani cu doze de până la 200 mg/kg corp și, respectiv, 1000 mg/kg nu au evidențiat efecte toxice ale pramiracetam. Genotoxicitate, carcinogenitate și toxicitate reproductivă: Pramiracetam nu are efecte genotoxice, carcinogenetice sau toxice asupra reproducerii. După administrarea la șobolani, câini și maimuțe, pramiracetam se absoarbe rapid și complet în tractul digestiv și este excretat nemodificat prin urină.

**6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE:**

**6.1 Lista excipienților:** Nucleu: Celuloză microcristalină; Dioxid de siliciu coloidal anhidru; Crospovidonă; Stearat de calciu. Film - OPADRY YS-5-7092 Hidroxipropilceluloză; Dioxid de titan (E 171); Hidroxipropilmetilceluloză; Macrogol 3350; Macrogol 400. **6.2 Incompatibilități:** Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate:** 3 ani. **6.4 Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra la temperaturi sub 30°C. **6.5 Natura și conținutul ambalajului:** Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor:** Fără cerințe speciale la eliminare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** F.I.R.M.A. S.p.a. (Fabrica Italiana Ritrovati Medicinali Affini S.p.a.) MENARINI GROUP, Via di Scandicci 37, 50143 Florence, Italia. **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** 12841/2019/01. **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI:** Data primei autorizări: Decembrie 2006. Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2019. **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Decembrie 2019. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

Berlin-Chemie A.Menarini SRL  
Floreasca Business Park Corp A, Calea Floreasca 169A, sector 1, București,  
Tel./Fax: 021 2323432/ 021 2330826. [www.berlin-chemie.ro](http://www.berlin-chemie.ro)

RO\_PRA-01-2020\_V1\_digital 05.2020

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală P-6L.  
Acest material este destinat profesioniștilor în domeniul sănătății.  
Pentru informații suplimentare vă rugăm consultați RCP-ul medicamentului.