

Nootron

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

400 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NOOTRON

piracetam

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 400 mg. Embalagem com 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Nootron contém:

piracetam.....400 mg

Excipientes: amido, povidona, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, hipromelose e dióxido de titânio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- Transtornos cognitivos com comprometimento parcial ou global das funções intelectuais, proporcionando melhora da atenção, concentração, memória, vigilância e sociabilidade;
- Distúrbios de consciência (estados comatosos e subcomatosos) e de comportamento (desorientação, agitação e inquietação) de origem vascular, traumática ou tóxica (transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool, por exemplo);
- Vertigens e alterações associadas ao equilíbrio, exceto nas vertigens de origem vasomotora ou psíquica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transtornos Cognitivos

Uma meta-análise foi realizada utilizando 19 estudos que incluíram pacientes com transtorno cognitivo relacionado à idade ou demência (aproximadamente 1500 participantes). Estudos não publicados também foram incluídos para redução de *bias*. A duração dos estudos variou entre 6 e 52 semanas e as doses de piracetam utilizadas foram de 2,4 a 8 g/dia. Foi demonstrado que mais de 60% dos pacientes que receberam o piracetam apresentaram melhora na escala CGI-C comparados com 30% dos pacientes que receberam placebo.

Em um estudo realizado com 162 participantes com alteração de memória relacionada à idade, os participantes receberam 2,4 g/dia ou 4,8 g/dia de piracetam ou placebo durante 3 meses. A melhora observada nos participantes que utilizaram a dosagem mais alta do piracetam foi significativamente maior que nos participantes que receberam placebo em testes de memória imediata, global e remota. A dosagem mais baixa propiciou uma melhora significativamente superior ao placebo nos testes de memória imediata.

Acidente Vascular Cerebral

Em estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, foram incluídos 927 pacientes com AVC que receberam placebo ou piracetam 12 g (IV) até 12 horas após o AVC, seguido de 12 g de piracetam diariamente por 4 semanas (IV até 4º dia, depois VO) e da 5ª até a 12ª semana a dosagem de piracetam passa a ser 4,8 g/dia. Não foram encontradas diferenças clínicas entre os grupos; no entanto, uma análise dos pacientes que receberam a medicação até 7 horas após o AVC (n=452) demonstrou diferenças significativas a favor do piracetam na escalada de avaliação clínica de Orgogozo após 4 semanas de tratamento e na escala de Barthel após 12 semanas (utilizada para avaliação do resultado funcional e atividades de vida diária em AVC). Quando foram considerados apenas os resultados dos pacientes com AVC moderado ou grave entre aqueles que receberam o tratamento precoce (n=360), as diferenças a favor do piracetam foram estatisticamente significativas nas duas escalas (Orgogozo e Barthel).

A porcentagem de pacientes com afasia ao final do tratamento foi menor no grupo que recebeu o piracetam tanto quando considerado o grupo todo (n=927), como também na análise dos participantes que receberam tratamento precoce (n=460) e na análise dos participantes com AVC moderado a grave que receberam tratamento precoce

(n=360). Nestes dois últimos grupos também foi observada melhora significativa em relação ao placebo no status neurológico e na capacidade funcional em atividades de vida diária.

Em estudo prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, foi investigado o efeito do piracetam na recuperação da linguagem em pacientes que apresentaram afasia após AVC. Vinte e quatro pacientes foram randomizados para receber 4,8 g/dia de piracetam ou placebo durante 6 semanas. Ambos os grupos foram submetidos a terapia de linguagem intensiva. O grupo que recebeu piracetam apresentou aumento significativo do efeito de ativação no giro temporal transversal esquerdo, porção triangular esquerda do giro frontal inferior e giro temporal superior posterior esquerdo em comparação com as medidas originais. O grupo placebo apresentou um aumento do efeito de ativação somente na área de vocalização esquerda. Na bateria de testes utilizada, o grupo que recebeu piracetam apresentou melhora de 6 funções de linguagem enquanto o grupo placebo apresentou melhora de apenas 3 funções.

Sessenta e seis pacientes com afasia após AVC foram incluídos em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar os efeitos do piracetam 4,8 g/dia como tratamento adjuvante à terapia de linguagem intensiva. Foi observada uma tendência de superioridade do grupo ativo em todos os subtestes das escalas de afasia. Esta tendência foi estatisticamente significativa nas diferenças absolutas da recuperação da “linguagem escrita” e “*profile level*”.

Em outro estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, foram incluídos pacientes hospitalizados, em recuperação de uma hemorragia cerebral ou infarto tromboembólico, que apresentavam déficit da função motora, perceptual ou da linguagem, com indicação de terapia de reabilitação. Os pacientes receberam piracetam 4,8 g/dia ou placebo durante 12 semanas. Dos 158 incluídos no estudo, 137 foram avaliados ao final do tratamento. A análise multivariada dos *scores* do teste de afasia demonstrou uma melhora global significativa em relação à *baseline* a favor do piracetam.

A eficácia e tolerabilidade do piracetam foram também avaliadas em estudo randomizado, duplo-cego realizado com 56 pacientes com isquemia cerebral aguda, de 28 dias de duração. Utilizando SPECT, foi observado que 85,2% dos pacientes tratados com piracetam apresentaram uma melhora de perfusão na área cerebral afetada. Somente 20,7% dos pacientes que receberam placebo apresentaram uma melhora deste fluxo.

Vertigem

Foram incluídos em estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, 143 pacientes idosos com vertigem de origem central ou periférica com sintomatologia severa o suficiente para comprometer as atividades de vida diárias. Os participantes receberam piracetam 2,4g/dia ou placebo durante 8 semanas. Nos participantes tratados com piracetam, foi observada melhora significativa na frequência das crises, a duração da incapacidade foi menor, assim como o mal estar entre os episódios e o desequilíbrio. A tolerabilidade ao piracetam foi boa e os eventos adversos relacionados à medicação foram poucos.

Cinquenta pacientes com vertigem de origem periférica ou central foram incluídos em outro estudo e receberam piracetam 2,4g/dia ou placebo durante 8 semanas. Houve uma melhora significativa da vertigem, da severidade e duração das crises e também do zumbido, nos pacientes que receberam o piracetam em comparação com placebo.

De Deyn PP. et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. *Stroke*, 28: 2347-52; 1997.

Enderby P. et al. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: a double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Neuropharmacology*, 17(4):320-31; 1994.

Haguenauer et al., 1986, apud Oosterveld WJ. The effectiveness of piracetam in vertigo. *Pharmacopsychiatry*, 32: 54-60; 1999.

Huber W. et al. Piracetam as an adjuvant to language therapy for aphasia: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*, 78:245-50; 1997.

Israel L. et al. Drug therapy and memory training programs: A double-blind randomized trial of general practice patients with age-associated memory impairment. *Int Psychogeriatr*, 6:155-170; 1994.

Kessler J. et al. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke*, 31: 2112-6; 2000.

Orgogozo JM. Piracetam in the treatment of acute stroke. *Pharmacopsychiatry*, 32: 25-32; 1999.

Platt D. et al. On the efficacy of piracetam in geriatric patients with acute cerebral ischemia: a clinically controlled double-blind study. *Arch Gerontol Geriatr*, 16: 149-64; 1993.

Rosenhall U., et al. Piracetam in patients with chronic vertigo. *Clin Drug Invest*, 11 (5): 251-60; 1996.

Waegemans T, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 13:217-224; 2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O piracetam é um agente nootrópico, derivado cíclico do ácido gama-aminobutírico (GABA). Em estudos com animais, foram observados os efeitos do piracetam em facilitar o aprendizado e o armazenamento da memória de informações adquiridas, melhorar a transferência inter-hemisférica de informações através do corpo caloso e proteger o cérebro contra estímulos nocivos físicos ou químicos, incluindo a prevenção da amnésia retrógrada induzida por hipóxia. Esses efeitos são obtidos através do aumento dos níveis da adenosina trifosfato (ATP) no

cérebro, estimulando a transformação do ADP em ATP, tanto em situações de oxigenação normal quanto em hipóxia. Outra ação que justifica os efeitos benéficos na formação da memória com o uso do piracetam é o aumento da liberação de dopamina na fenda sináptica. O piracetam também apresenta ação na transmissão colinérgica, por meio do aumento da liberação de acetilcolina. Esse é um importante mecanismo de ação, que explica o aumento da capacidade de memorização, principalmente nos casos de doenças degenerativas, em que ocorre a morte gradativa de neurônios colinérgicos. O piracetam não possui ação sedativa, analéptica, analgésica, neuroléptica ou tranquilizante, segundo vários estudos de farmacodinâmica.

Propriedades Farmacocinéticas

Quando administrado por via oral, é completa e rapidamente absorvido pelo sistema gastrointestinal, atingindo o pico de concentração plasmática em indivíduos em jejum em aproximadamente 30 minutos. O piracetam atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária, sendo encontrado em todos os tecidos, exceto no tecido adiposo. A concentração do piracetam no tecido cerebral é alta, sendo as concentrações no córtex cerebral e no bulbo olfatório mais elevadas que no tronco encefálico. Não há metabolização do piracetam no corpo humano, até o momento não foram encontrados metabólitos desta droga. Sua excreção é principalmente renal e cerca de 1 a 2% do total ingerido são encontrados nas fezes. A sua meia-vida de eliminação é de 5 a 6 horas. Em pacientes com insuficiência renal crônica e irreversível, a meia-vida é de 48 a 50 horas, fato este que deve ser levado em consideração quando o piracetam for utilizado em doentes renais.

O efeito do piracetam é geralmente alcançado após 6 a 12 semanas de tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NOOTRON é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao piracetam ou aos outros componentes de sua fórmula. Também é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a derivados de pirrolidona.

NOOTRON é contraindicado também em pacientes portadores de Coreia de Huntington, pois pode piorar os movimentos coreicos.

Em pacientes com insuficiência renal, o uso de NOOTRON é contraindicado caso o *clearance* de creatinina seja < 20 mL/min e/ou a creatinina sérica seja > 3 mg/dL.

Gravidez e lactação

Não há estudos clínicos publicados que abordem o potencial de malformações fetais de NOOTRON e, portanto, seu uso durante a gravidez deve ser evitado.

Este medicamento é contraindicado no primeiro trimestre da gravidez.

Sabe-se que o piracetam atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno e, portanto, seu uso durante a amamentação é desaconselhado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

NOOTRON deve ser administrado com cautela em pessoas que fazem uso de varfarina. O tempo de protrombina desses pacientes deve ser rigorosamente monitorizado e pode ser necessário o ajuste da dose do anticoagulante.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal

Na insuficiência renal grave, desaconselha-se a utilização de doses elevadas ou em curtos intervalos de tempo, desde que o paciente não esteja em tratamento dialítico. Devido à eliminação renal do piracetam, em pacientes com insuficiência renal o aumento da meia-vida é inversamente proporcional ao *clearance* de creatinina, fato que deve ser levado em consideração na definição da dose do medicamento a ser utilizada (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Pacientes idosos

Foi relatado um aumento da meia-vida de eliminação em pacientes idosos com múltiplas doenças em relação a jovens ou idosos saudáveis. As doses devem ser ajustadas especialmente em idosos com função renal comprometida, levando-se em consideração o *clearance* de creatinina.

Capacidade de dirigir e operar máquinas

Pacientes que apresentarem tonturas, sonolência ou outros distúrbios do sistema nervoso central que possam comprometer sua habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas devem ser advertidos para não realizar estas atividades.

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: aumento do risco de sangramento

Medicamento: varfarina e acenocumarol **Efeito da interação:** confusão, irritabilidade e alteração do sono

Medicamento: Hormônios tireoideanos (T3 + T4).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Características físicas e organolépticas

Os comprimidos revestidos de NOOTRON têm coloração branca, de formato circular e de faces convexas.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 60 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Iniciar o tratamento com 2 a 4 comprimidos 3 vezes ao dia (2.400 a 4.800 mg/dia). Após obtenção do efeito desejado, diminuir a dose para 1 a 2 comprimidos 3 vezes ao dia (1.200 a 2.400 mg/dia).

Após 3 meses de tratamento, deve-se reavaliar a necessidade de continuação do mesmo, com base no estado clínico do paciente.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal

Uma vez que o NOOTRON é excretado por via renal, a dose deve ser ajustada em casos de insuficiência renal grave, levando-se em consideração o *clearance* de creatinina.

Pacientes idosos

As doses devem ser ajustadas especialmente em idosos com função renal comprometida, levando-se em consideração o *clearance* de creatinina.

<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min)	Creatinina sérica (mg/dL)	Posologia
60 – 40	1,25 - 1,7	1/2 da dose usual
40 – 20	1,7 - 3	1/4 da dose usual
< 20	> 3	O uso é contraindicado

A segurança e eficácia de NOOTRON somente são garantidas na administração por via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Geralmente, NOOTRON é bem tolerado quando utilizado na posologia recomendada.

Sintomas gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, desconforto ou dor abdominal, flatulência;

Sintomas neurológicos: tontura, cefaleia, tremores, letargia, ataxia, piora da epilepsia, vertigem;

Sintomas psiquiátricos: alterações do sono, confusão, agitação, nervosismo, irritabilidade, ansiedade, alucinação, astenia;

Sintomas dermatológicos: eritema, prurido, dermatite;

Sintomas hepáticos: elevação dos testes de função hepática.

Sintomas endocrinológicos: ganho de peso;

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Todo paciente com suspeita de intoxicação por NOOTRON deve ser levado imediatamente para um hospital, para que sejam tomadas as medidas de suporte e instituído o tratamento sintomático necessário. Não existe qualquer antídoto conhecido ao piracetam.

Os sinais vitais e estado mental devem ser monitorados, e assim como em outros casos de significativa superdosagem, devem ser solicitados exames de função hepática e hemograma.

Vômitos e sonolência excessiva foram relatados em casos de superdosagem com produtos do mesmo grupo do piracetam. A indução do vômito não é recomendada.

Lavagem gástrica e uso do carvão ativado podem ser úteis. Eventualmente pode-se utilizar a diurese forçada, que pode ser estimulada por via oral ou intravenosa.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0015

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.





Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/10/2014.

Nootron

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Solução oral

60 mg/mL

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NOOTRON

piracetam

APRESENTAÇÕES

Solução oral 60 mg/mL. Frasco com 110 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada ml da solução oral de Nootron contém:

piracetam.....60 mg

Excipientes: sacarina sódica diidratada, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, corante caramelo, essência de cacau, essência de caramelo, essência de coco, silicone, citrato de sódio, ácido cítrico e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pacientes adultos

- Transtornos cognitivos com comprometimento parcial ou global das funções intelectuais, proporcionando melhora da atenção, concentração, memória, vigilância e sociabilidade;
- Distúrbios de consciência (estados comatosos e subcomatosos) e de comportamento (desorientação, agitação e inquietação) de origem vascular, traumática ou tóxica (transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool, por exemplo);
- Vertigens e alterações associadas ao equilíbrio, exceto nas vertigens de origem vasomotora ou psíquica.

Pacientes pediátricos

- Dislexia (distúrbios do aprendizado) ocorrendo melhora na memorização, atenção e vigilância;
- Crises de perda de fôlego, manifestado por cianose e perda de consciência durante a fase expiratória do choro;
- Distúrbios de adaptação ao meio (familiar, escolar e social), de comportamento e do pensamento (coordenação de idéias, julgamento, raciocínio, compreensão e performances intelectuais), de causa neurológica ou psíquica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transtornos Cognitivos

Uma meta-análise foi realizada utilizando 19 estudos que incluíram pacientes com transtorno cognitivo relacionado à idade ou demência (aproximadamente 1500 participantes). Estudos não publicados também foram incluídos para redução de *bias*. A duração dos estudos variou entre 6 e 52 semanas e as doses de piracetam utilizadas foram de 2,4 a 8 g/dia. Foi demonstrado que mais de 60% dos pacientes que receberam o piracetam apresentaram melhora na escala CGI-C comparados com 30% dos pacientes que receberam placebo.

Em um estudo realizado com 162 participantes com alteração de memória relacionada à idade, os participantes receberam 2,4 g/dia ou 4,8 g/dia de piracetam ou placebo durante 3 meses. A melhora observada nos participantes que utilizaram a dosagem mais alta do piracetam foi significativamente maior que nos participantes que receberam placebo em testes de memória imediata, global e remota. A dosagem mais baixa propiciou uma melhora significativamente superior ao placebo nos testes de memória imediata.

Acidente Vascular Cerebral

Em estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, foram incluídos 927 pacientes com AVC que receberam placebo ou piracetam 12 g (IV) até 12 horas após o AVC, seguido de 12 g de piracetam diariamente por 4 semanas (IV até 4º dia, depois VO) e da 5ª até a 12ª semana a dosagem de piracetam passa a ser 4,8 g/dia. Não foram

encontradas diferenças clínicas entre os grupos; no entanto, uma análise dos pacientes que receberam a medicação até 7 horas após o AVC (n=452) demonstrou diferenças significativas a favor do piracetam na escalada de avaliação clínica de Orgogozo após 4 semanas de tratamento e na escala de Barthel após 12 semanas (utilizada para avaliação do resultado funcional e atividades de vida diária em AVC). Quando foram considerados apenas os resultados dos pacientes com AVC moderado ou grave entre aqueles que receberam o tratamento precoce (n=360), as diferenças a favor do piracetam foram estatisticamente significativas nas duas escalas (Orgogozo e Barthel).

A porcentagem de pacientes com afasia ao final do tratamento foi menor no grupo que recebeu o piracetam tanto quando considerado o grupo todo (n=927), como também na análise dos participantes que receberam tratamento precoce (n=460) e na análise dos participantes com AVC moderado a grave que receberam tratamento precoce (n=360). Nestes dois últimos grupos também foi observada melhora significativa em relação ao placebo no status neurológico e na capacidade funcional em atividades de vida diária.

Em estudo prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, foi investigado o efeito do piracetam na recuperação da linguagem em pacientes que apresentaram afasia após AVC. Vinte e quatro pacientes foram randomizados para receber 4,8 g/dia de piracetam ou placebo durante 6 semanas. Ambos os grupos foram submetidos a terapia de linguagem intensiva. O grupo que recebeu piracetam apresentou aumento significativo do efeito de ativação no giro temporal transversal esquerdo, porção triangular esquerda do giro frontal inferior e giro temporal superior posterior esquerdo em comparação com as medidas originais. O grupo placebo apresentou um aumento do efeito de ativação somente na área de vocalização esquerda. Na bateria de testes utilizada, o grupo que recebeu piracetam apresentou melhora de 6 funções de linguagem enquanto o grupo placebo apresentou melhora de apenas 3 funções.

Sessenta e seis pacientes com afasia após AVC foram incluídos em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar os efeitos do piracetam 4,8 g/dia como tratamento adjuvante à terapia de linguagem intensiva. Foi observada uma tendência de superioridade do grupo ativo em todos os subtestes das escalas de afasia. Esta tendência foi estatisticamente significativa nas diferenças absolutas da recuperação da “linguagem escrita” e “*profile level*”.

Em outro estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, foram incluídos pacientes hospitalizados, em recuperação de uma hemorragia cerebral ou infarto tromboembólico, que apresentavam déficit da função motora, perceptual ou da linguagem, com indicação de terapia de reabilitação. Os pacientes receberam piracetam 4,8 g/dia ou placebo durante 12 semanas. Dos 158 incluídos no estudo, 137 foram avaliados ao final do tratamento. A análise multivariada dos *scores* do teste de afasia demonstrou uma melhora global significativa em relação à *baseline* a favor do piracetam.

A eficácia e tolerabilidade do piracetam foram também avaliadas em estudo randomizado, duplo-cego realizado com 56 pacientes com isquemia cerebral aguda, de 28 dias de duração. Utilizando SPECT, foi observado que 85,2% dos pacientes tratados com piracetam apresentaram uma melhora de perfusão na área cerebral afetada. Somente 20,7% dos pacientes que receberam placebo apresentaram uma melhora deste fluxo.

Vertigem

Foram incluídos em estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, 143 pacientes idosos com vertigem de origem central ou periférica com sintomatologia severa o suficiente para comprometer as atividades de vida diárias. Os participantes receberam piracetam 2,4 g/dia ou placebo durante 8 semanas. Nos participantes tratados com piracetam, foi observada melhora significativa na frequência das crises, a duração da incapacidade foi menor, assim como o mal estar entre os episódios e o desequilíbrio. A tolerabilidade ao piracetam foi boa e os eventos adversos relacionados à medicação foram poucos.

Cinquenta pacientes com vertigem de origem periférica ou central foram incluídos em outro estudo e receberam piracetam 2,4 g/dia ou placebo durante 8 semanas. Houve uma melhora significativa da vertigem, da severidade e duração das crises e também do zumbido, nos pacientes que receberam o piracetam em comparação com placebo.

Dislexia

Em um estudo, 225 crianças com dislexia, entre 7 e 12 anos de idade receberam 3,3 g/dia de piracetam durante 36 semanas. No final do tratamento, o piracetam melhorou significativamente a leitura, em comparação com placebo, conforme medido pela pontuação total de passagem do Teste Gray de Leitura Oral (alteração média de ajuste a partir do basal: 7,5 e 6,0 para piracetam e placebo, respectivamente, $p = 0,043$) e pela pontuação abrangente do Teste Gilmore de Leitura Oral (alteração média de ajuste a partir do basal: 4,3 e 2,7 para piracetam e placebo, respectivamente, $p = 0,009$).

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo foi realizado com 257 meninos com dislexia que receberam piracetam (3,3g/dia) ou placebo durante 12 semanas. A medicação foi bem tolerada e crianças tratadas com piracetam apresentaram melhora na velocidade de leitura. Uma melhora na memória de curto-prazo sequencial auditiva foi observada nos sujeitos tratados com piracetam que apresentavam um comprometimento da mesma do início do tratamento.

Perda de fôlego

Um estudo prospectivo foi realizado com 52 crianças com o objetivo de determinar a utilidade do piracetam no tratamento profilático das crises de perda de fôlego severas. A dose de piracetam utilizada foi de 50-100 mg/kg/dia durante 3 a 6 meses. Em 81% das crianças foi observado o desaparecimento completo das crises de apneia e em 9% a frequência das crises foi reduzida para menos de 1 crise por mês e sua intensidade foi diminuída. Os pacientes foram avaliados a cada 2-4 semanas e o seguimento continuou até 3 meses após o término do tratamento, não sendo relatado nenhum caso de recaída dos sintomas.

Para avaliar a eficácia do piracetam no tratamento de crises de apneia em crianças, 76 crianças foram incluídas em um estudo randomizado controlado por placebo. A dose administrada de piracetam foi de 40mg/kg/dia por um período de 2 meses. O controle das crises foi observado em 92.35 das crianças que receberam piracetam e em 29.7% das crianças que receberam placebo. Não houve diferença em relação aos eventos adversos entre os dois grupos.

Azam M. et al. Piracetam in severe breath holding spells. *Intl J Psychiatry in Medicine*, 38 (2): 195-201; 2008.

De Deyn PP. et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. *Stroke*, 28: 2347-52; 1997.

Di Ianni M. et al. The effects of piracetam in children with dyslexia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 5: 272-78; 1985.

Donma MM. Clinical efficacy of piracetam in treatment of breath-holding spells. *Pediatric Neurology*, 18 (1):41-45;1998.

Enderby P. et al. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: a double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Neuropharmacology*, 17(4):320-31; 1994.

Haguenauer et al., 1986, apud Oosterveld WJ. The effectiveness of piracetam in vertigo. *Pharmacopsychiatry*, 32: 54-60; 1999.

Huber W. et al. Piracetam as an adjuvant to language therapy for aphasia: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*, 78:245-50; 1997.

Israel L. et al. Drug therapy and memory training programs: A double-blind randomized trial of general practice patients with age-associated memory impairment. *Int Psychogeriatr*, 6:155-170; 1994.

Kessler J. et al. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke*, 31: 2112-6; 2000.

Orgogozo JM. Piracetam in the treatment of acute stroke. *Pharmacopsychiatry*, 32: 25-32; 1999.

Platt D. et al. On the efficacy of piracetam in geriatric patients with acute cerebral ischemia: a clinically controlled double-blind study. *Arch Gerontol Geriatr*, 16: 149-64; 1993.

Rosenthal U., et al. Piracetam in patients with chronic vertigo. *Clin Drug Invest*, 11 (5): 251-60; 1996.

Waegemans T, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 13:217-224; 2002.

Wilsher CR. et al. Piracetam and dyslexia: effects on reading tests, 7(4):230-7; 1987.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O piracetam é um agente nootrópico, derivado cíclico do ácido gama-aminobutírico (GABA). Em estudos com animais, foram observados os efeitos do piracetam em facilitar o aprendizado e o armazenamento da memória de informações adquiridas, melhorar a transferência inter-hemisférica de informações através do corpo caloso e proteger o cérebro contra estímulos nocivos físicos ou químicos, incluindo a prevenção da amnésia retrógrada induzida por hipóxia. Esses efeitos são obtidos através do aumento dos níveis da adenosina trifosfato (ATP) no cérebro, estimulando a transformação do ADP em ATP, tanto em situações de oxigenação normal quanto em hipóxia. Outra ação que justifica os efeitos benéficos na formação da memória com o uso do piracetam é o aumento da liberação de dopamina na fenda sináptica. O piracetam também apresenta ação na transmissão colinérgica, por meio do aumento da liberação de acetilcolina. Esse é um importante mecanismo de ação, que explica o aumento da capacidade de memorização, principalmente nos casos de doenças degenerativas, em que ocorre a morte gradativa de neurônios colinérgicos. O piracetam não possui ação sedativa, analéptica, analgésica, neuroléptica ou tranquilizante, segundo vários estudos de farmacodinâmica.

Propriedades Farmacocinéticas

Quando administrado por via oral, é completa e rapidamente absorvido pelo sistema gastrointestinal, atingindo nível sanguíneo máximo em 30 a 45 minutos e no líquido cefalorraquidiano após 2 a 8 horas. O piracetam não se liga às proteínas plasmáticas, concentra-se no córtex cerebral, difunde-se para todos os tecidos e atravessa a barreira hematoencefálica, a placenta e as membranas utilizadas na diálise renal.

É eliminado principalmente pela urina, sem ser metabolizado, em 30 horas, fato este que deve ser levado em consideração em pacientes com insuficiência renal; cerca de 1 a 2% é encontrado nas fezes. A meia-vida, que depende da função renal, é de 4 a 5 horas em pacientes saudáveis, jovens e adultos; em pacientes com insuficiência renal grave e irreversível, a meia-vida é de 48 a 50 horas, fato este que deve ser levado em consideração quando da utilização do piracetam em doentes renais.

O efeito do piracetam é geralmente alcançado após 6 a 12 semanas de tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NOOTRON é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao piracetam ou aos outros componentes de sua fórmula. Também é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a derivados de pirrolidona. NOOTRON é contraindicado também em pacientes portadores de Coreia de Huntington, pois pode piorar os movimentos coreicos.

Em pacientes com insuficiência renal, o uso de NOOTRON é contraindicado caso o *clearance* de creatinina seja < 20 mL/min e/ou a creatinina sérica seja > 3 mg/dL.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade.

Gravidez e lactação

Não há estudos clínicos publicados que abordem o potencial de malformações fetais de NOOTRON e, portanto, seu uso durante a gravidez deve ser evitado.

Este medicamento é contraindicado no primeiro trimestre da gravidez.

Sabe-se que o piracetam atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno e, portanto, seu uso durante a amamentação é desaconselhado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

NOOTRON deve ser administrado com cautela em pessoas que fazem uso de varfarina. O tempo de protrombina desses pacientes deve ser rigorosamente monitorizado e pode ser necessário o ajuste da dose do anticoagulante.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal

Na insuficiência renal grave, desaconselha-se a utilização de doses elevadas ou em curtos intervalos de tempo, desde que o paciente não esteja em tratamento dialítico. Devido à eliminação renal do piracetam, em pacientes com insuficiência renal o aumento da meia-vida é inversamente proporcional ao *clearance* de creatinina, fato que deve ser levado em consideração na definição da dose do medicamento a ser utilizada (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Pacientes idosos

Foi relatado um aumento da meia-vida de eliminação em pacientes idosos com múltiplas doenças em relação a jovens ou idosos saudáveis. As doses devem ser ajustadas especialmente em idosos com função renal comprometida, levando-se em consideração o *clearance* de creatinina.

Capacidade de dirigir e operar máquinas

Pacientes que apresentarem tonturas, sonolência ou outros distúrbios do sistema nervoso central que possam comprometer sua habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas devem ser advertidos para não realizar estas atividades.

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: aumento do risco de sangramento

Medicamento: varfarina e acenocumarol

Efeito da interação: confusão, irritabilidade e alteração do sono

Medicamento: Hormônios tiroideanos (T3 + T4).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Nootron solução oral é um líquido límpido de coloração castanha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

No tratamento de doença na fase crônica, a administração deve ser oral; neste caso, o efeito medicamentoso é geralmente alcançado após 6 a 12 semanas de tratamento. Após 3 meses de tratamento, deve-se reavaliar a necessidade de continuação do mesmo, na dependência do estado clínico do paciente.

Pacientes adultos

Iniciar o tratamento com 40 mL a 80 mL/dia divididos em 3 vezes ao dia (2.400 a 4.800 mg/dia). Após obtenção do efeito desejado, diminuir a dose para 20 mL a 40 mL/dia divididos em 2 a 3 vezes ao dia (1.200 a 2.400 mg/dia).

Pacientes pediátricos

Em crianças de 6 meses a 5 anos com diagnóstico de perda de fôlego, administrar 60 mg (1 mL) por Kg de peso por dia, dividindo-se esta dose em 3 administrações. Após a obtenção dos efeitos desejados, reduzir a dose para 30 mg por Kg de peso/dia, dividido em 2 administrações.

No tratamento da dislexia em crianças de 8 a 13 anos de idade, a dose recomendada é de 55 mL/dia (3.300 mg/dia) dividido em duas tomadas.

Pacientes com insuficiência renal

Uma vez que o NOOTRON é excretado por via renal, a dose deve ser ajustada em casos de insuficiência renal grave, levando-se em consideração o *clearance* de creatinina.

<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min)	Creatinina sérica (mg/dL)	Posologia
60 - 40	1,25 - 1,7	1/2 da dose usual
40 - 20	1,7 - 3	1/4 da dose usual
< 20	> 3	O uso é contra-indicado

A segurança e eficácia de NOOTRON somente são garantidas na administração por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Geralmente, NOOTRON é bem tolerado quando utilizado na posologia recomendada.

Sintomas gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, desconforto ou dor abdominal, flatulência;

Sintomas neurológicos: tontura, cefaleia, tremores, letargia, ataxia, piora da epilepsia, vertigem;

Sintomas psiquiátricos: alterações do sono, confusão, agitação, nervosismo, irritabilidade, ansiedade, alucinação, astenia;

Sintomas dermatológicos: eritema, prurido, dermatite;

Sintomas hepáticos: elevação dos testes de função hepática.

Sintomas endocrinológicos: ganho de peso;

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Todo paciente com suspeita de intoxicação por NOOTRON deve ser levado imediatamente para um hospital, para que sejam tomadas as medidas de suporte e instituído o tratamento sintomático necessário. Não existe qualquer antídoto conhecido ao piracetam.

Os sinais vitais e estado mental devem ser monitorados, e assim como em outros casos de significativa superdosagem, devem ser solicitados exames de função hepática e hemograma.

Vômitos e sonolência excessiva foram relatados em casos de superdosagem com produtos do mesmo grupo do piracetam. A indução do vômito não é recomendada.

Lavagem gástrica e uso do carvão ativado podem ser úteis. Eventualmente pode-se utilizar a diurese forçada, que pode ser estimulada por via oral ou intravenosa.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0015

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/10/2014.