



NOOTROPIL®
(piracetam)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimido revestido
800 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

NOOTROPIL®
piracetam

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 800 mg: embalagem com 30.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 800 mg de piracetam.

Excipientes: dióxido de silício, macrogol 6000, estearato de magnésio, propilenoglicol, hietelose.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para:

- Tratamento sintomático da síndrome psico-orgânica cujas características, melhoradas pelo tratamento, são: perda de memória, distúrbios da atenção e falta de direção.
- Tratamento de dislexia em crianças, em associação com medidas apropriadas tais como fonoaudiologia.
- Tratamento de vertigem e distúrbios de equilíbrio associados, exceto nas vertigens de origem vasomotora ou psíquica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Distúrbios Cognitivos

Uma revisão da literatura publicada em 1991 (Vernon, M.W. 1991) sobre o uso do piracetam nos distúrbios cognitivos senis mostrou que em vários estudos foram obtidos resultados favoráveis quanto à melhora da memória e funções intelectuais dos pacientes. O piracetam foi extremamente bem tolerado em dosagens variando entre 2,4 a 4,8 g/dia, sendo praticamente isento de efeitos colaterais.

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, $p = 0,009$) (Wilsher, C. 1985).

Vertigem

Redução da frequência do ataque, redução da severidade do mal-estar e desequilíbrio entre os episódios, bem como uma redução da duração de incapacidade foram benefícios atribuídos ao piracetam 800 mg 3 vezes ao dia por 8 semanas, em um estudo controlado multicêntrico com 143 pacientes com vertigens.

A severidade de cada episódio não foi influenciada nem pelo piracetam nem pelo placebo, e não houve diferenças significativas entre tratamentos de outros sintomas ou sinais gerais durante os intervalos entre os episódios. Qualquer benefício de piracetam foi perdido no acompanhamento de 4 semanas após a interrupção do tratamento. Os resultados foram similares em um subgrupo diagnosticado com Doença de Meniere.

Para inclusão, vertigem foi definida como uma ilusão de movimentos rotatórios e/ou marítimos, com 3 ou mais eventos mensais durante pelo menos os 3 meses anteriores. Somente pacientes com vertigem de origem central ou periférica foram incluídos. Doze pacientes de cada grupo foram excluídos do estudo devido a eventos adversos, embora apenas um foi atribuído à terapia com o fármaco; um total de 54 pacientes não cumpriram por completo as 8 semanas de estudo. Os resultados foram similares para ambas as análises, de intenção de tratar ou limitada para aqueles que finalizaram com sucesso as 8 semanas (Rosenhall, U. 1996).

Um pequeno estudo não-controlado relatou efeitos benéficos de piracetam 800 mg 3 vezes ao dia por 1 mês em pacientes com vertigem (pré-vertigem ou insuficiência vertebrobasilar). A atividade de caminhar melhorou em todos os 5 pacientes tratados, em associação com o alívio sintomático da vertigem (Fernandes, C.M.C. 1985).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

NOOTROPIL pertence ao grupo farmacoterapêutico dos nootrópicos. NOOTROPIL tem como princípio ativo o piracetam que é uma pirrolidona (2-oxo-1-pirrolidina-acetamida), um derivado cíclico do ácido gama-aminobutírico (GABA).

Mecanismo de ação

Os dados disponíveis sugerem que o mecanismo de ação básico do piracetam não é célula ou órgão-específico. O piracetam liga-se fisicamente de modo dose-dependente à extremidade polar dos modelos de membranas fosfolipídicas, induzindo à restauração da estrutura de membrana lamelar caracterizada pela formação de complexos de princípio ativo-fosfolipídeo móveis. Este fato provavelmente contribui para o aumento da estabilidade da membrana, permitindo que as proteínas da membrana e da transmembrana mantenham ou recuperem a estrutura tridimensional ou ainda que se dobram o suficiente para desempenharem suas funções. O piracetam apresenta efeitos neuronal e vascular.

Farmacodinâmica

Efeito Neuronal

O piracetam exerce sua atividade na membrana de vários modos em nível neuronal. Em animais, o piracetam melhora vários tipos de neurotransmissão, principalmente por meio de modulação pós sináptica da densidade e atividade dos receptores. Tanto em animais como em seres humanos, as funções envolvidas em processos cognitivos como aprendizagem, memória, atenção e consciência foram aprimoradas, em indivíduos normais assim como naqueles com deficiências destas funções, sem o desenvolvimento de efeitos sedativos ou psicoestimulantes. O piracetam protege e restabelece as habilidades cognitivas em animais e em seres humanos após várias lesões cerebrais como hipóxia, intoxicações e tratamento eletroconvulsivo. Também protege contra alterações na função cerebral induzidas por hipóxia e na performance, conforme avaliado pelo eletroencefalograma (EEG) e avaliações psicométricas.

Efeito Vascular

O piracetam exerce seu efeito hemorreológico nas plaquetas, hemácias e paredes dos vasos sanguíneos através do aumento da deformabilidade eritrocitária e diminuição da agregação plaquetária, adesão de eritrócitos às paredes dos vasos e vasoespasma capilar.

- Efeito nas hemácias

Em pacientes com anemia falciforme, o piracetam melhora a deformabilidade da membrana dos eritrócitos, diminui a viscosidade sanguínea e evita a formação de rouleau (“empilhamentos” de hemácias).

- Efeito nas plaquetas

Em estudos abertos com voluntários saudáveis e em pacientes com fenômeno de Raynaud, o aumento das doses de piracetam até 12 g foi associado com uma redução dose-dependente nas funções plaquetárias quando comparado aos valores pré-tratamento (testes de agregação induzida por ADP, colágeno, epinefrina e liberação de beta-tromboglobulina), sem alteração significativa da contagem plaquetária. Nestes estudos, o piracetam prolongou o tempo de sangramento.

- Efeito nos vasos sanguíneos

Em estudos com animais, o piracetam inibiu o vasoespasma e neutralizou os efeitos de vários agentes espasmogênicos. Não apresentou nenhuma ação vasodilatadora, não induziu o fenômeno de sequestro sanguíneo, fluxo ou refluxo e nem efeitos hipotensores.

Em voluntários saudáveis, o piracetam diminuiu a adesão de hemácias ao endotélio vascular e apresentou também um efeito estimulante direto na síntese de prostaciclina no endotélio saudável.

- Efeitos nos fatores de coagulação

Em voluntários saudáveis a administração de até 9,6 g de piracetam reduziu os níveis plasmáticos de fibrinogênio e dos fatores de von Willebrand (VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW) em 30 a 40% e aumentou o tempo de sangramento, quando comparados aos valores pré-tratamento. Quando se compara pacientes com

fenômeno de Raynaud primário e secundário e valores de pré-tratamento, 8 g/dia de piracetam durante 6 meses reduziu em 30 a 40% os níveis de fibrinogênio no plasma e os fatores de von Willebrand (VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW (RCF)), reduziu a viscosidade plasmática e aumentou o tempo de sangramento. Outro estudo em voluntários saudáveis não demonstrou qualquer diferença estatisticamente significativa entre o piracetam (até 12 g duas vezes ao dia) e o placebo com relação aos efeitos nos parâmetros da hemostasia e no tempo de sangramento.

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético do piracetam é linear e independe do tempo, com baixa variabilidade interpaciente em ampla variação de doses. Isto é consistente com a alta permeabilidade, alta solubilidade e metabolismo mínimo do piracetam. A meia-vida plasmática do piracetam é de cinco horas, sendo semelhante em voluntários adultos e em pacientes; e maior em idosos (principalmente devido ao clearance renal prejudicado) e em indivíduos com insuficiência renal. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio são atingidas no terceiro dia de tratamento.

- Absorção

O piracetam é rápida e extensivamente absorvido após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas uma hora após a administração em indivíduos em jejum. A biodisponibilidade absoluta do piracetam em formulações orais é próxima de 100%. A ingestão de alimentos não afeta a extensão da absorção de piracetam, porém diminui a $C_{\text{máx}}$ em 17% e aumenta o $t_{\text{máx}}$ de 1 para 1,5 horas. As concentrações de pico são tipicamente 84 $\mu\text{g/mL}$ e 115 $\mu\text{g/mL}$ após administração de uma única dose oral de 3,2 g e de doses repetidas de 3,2 g, três vezes ao dia, respectivamente.

-Distribuição

O piracetam não se liga às proteínas plasmáticas e seu volume de distribuição é de aproximadamente 0,6 L/kg. O piracetam foi quantificado no líquor, pois atravessa a barreira hematoencefálica após administração intravenosa. No líquor, o $t_{\text{máx}}$ foi alcançado em aproximadamente 5 horas após a administração e a meia-vida foi próxima de 8,5 horas. Em animais, a maior concentração cerebral de piracetam foi no córtex cerebral (lobos frontal, parietal e occipital), córtex cerebelar e gânglios basais. O piracetam difunde-se para todos os tecidos, exceto o tecido adiposo, atravessa a barreira placentária e penetra as membranas de hemácias isoladas.

-Biotransformação

O piracetam não é metabolizado pelo corpo humano. Esta ausência de metabolismo é baseada na duração da meia-vida plasmática em pacientes anúricos e na alta recuperação do componente não metabolizado na urina.

-Eliminação

A meia-vida plasmática do piracetam em adultos é de aproximadamente 5 horas após administração intravenosa ou oral. O clearance aparente total corpóreo é de 80-90 mL/min. A principal via de excreção é a urinária, correspondendo a 80-100% da dose. O piracetam é excretado por filtração glomerular.

-Linearidade

A farmacocinética do piracetam é linear no intervalo de dose de 0,8 a 12 g. As variáveis farmacocinéticas como a meia-vida e o clearance não sofrem alteração com relação à dose e duração do tratamento.

Características em pacientes

- Sexo

Em um estudo de bioequivalência comparando formulações na dose de 2,4 g, os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC foram aproximadamente 30% maiores em mulheres (N = 6) comparados aos homens (N = 6). Entretanto, os clearances ajustados de acordo com o peso corpóreo foram comparáveis.

- Raça

Não foram realizados estudos formais de farmacocinética com relação aos efeitos das raças. Contudo, uma comparação de estudos cruzados envolvendo caucasianos e asiáticos mostrou que a farmacocinética do piracetam foi comparável entre as duas raças. Uma vez que o piracetam é excretado principalmente por via

renal e não existem diferenças importantes no clearance de creatinina entre raças, não são esperadas diferenças farmacocinéticas relacionadas à raça.

- Idosos

A meia-vida do piracetam é aumentada em idosos e este aumento está relacionado à diminuição da função renal nesta população (vide “Posologia e modo de usar”).

- Crianças

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi conduzido em crianças.

- Insuficiência renal

O clearance de piracetam está correlacionado ao clearance de creatinina, portanto, recomenda-se a realização de ajuste posológico da dose diária de piracetam com base nos dados de clearance de creatinina em pacientes com insuficiência renal (vide Posologia). Em indivíduos anúricos em estágio terminal de doença renal, a meia-vida do piracetam é aumentada até 59 horas. A remoção fracionada de piracetam foi de 50 – 60% durante uma sessão típica de diálise com duração de quatro horas.

- Insuficiência hepática

A influência da insuficiência hepática na farmacocinética do piracetam não foi avaliada. Uma vez que 80 a 100% da dose administrada são excretados na urina na forma de fármaco inalterado, não se espera que haja efeito significativo na eliminação de piracetam em caso de insuficiência hepática.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança pré-clínica indicam que o piracetam apresenta um baixo potencial de toxicidade. Estudos com administração de dose única demonstraram ausência de toxicidade irreversível após doses orais de 10 g/kg em camundongos, ratos e cães. Não foi observado órgão-alvo para toxicidade com doses repetidas em estudos de toxicidade crônica em camundongos (até 4,8 g/kg/dia) e em ratos (até 2,4 g/kg/dia). Efeitos gastrintestinais leves (emese, alteração da consistência fecal, aumento do consumo de água) foram observados em cães quando piracetam foi administrado oralmente durante um ano na dose crescente de 1 a 10 g/kg/dia. De modo semelhante, a administração intravenosa de 1 g/kg/dia durante 4-5 semanas em ratos e cães não produziu toxicidade.

Estudos in vitro e in vivo não demonstraram potencial genotóxico e carcinogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NOOTROPIL é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao piracetam, aos derivados de pirrolidona ou a qualquer componente do produto.

NOOTROPIL também é contraindicado para pacientes com hemorragia cerebral, doença renal em estágio final e em pacientes que sofrem de Coreia de Huntington.

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos na agregação plaquetária

Devido aos efeitos do piracetam na agregação plaquetária (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”), recomenda-se cautela em pacientes com hemorragia severa, em pacientes com risco de sangramento tal como úlcera gastrintestinal, pacientes que apresentam distúrbios de hemostasia basais, pacientes com histórico de acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico, pacientes submetidos a cirurgias de grande porte incluindo cirurgia odontológica, e pacientes utilizando medicamentos anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários incluindo baixas doses de ácido acetilsalicílico.

Descontinuação

A descontinuação abrupta do tratamento com NOOTROPIL deve ser evitada em pacientes mioclônicos uma vez que pode induzir a uma recaída súbita ou convulsões em decorrência da síndrome de abstinência.

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de piracetam em gestantes. Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal (vide “Dados de segurança pré-clínica”). O piracetam atravessa a barreira placentária. Os níveis de medicamento em recém-nascidos são de aproximadamente 70% - 90% dos níveis maternos. O piracetam não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja estritamente necessário, quando os benefícios superarem os riscos e o estado clínico da mãe grávida requerer tratamento com piracetam.

Lactação

O piracetam é excretado no leite materno. Portanto, piracetam não deve ser usado durante a amamentação ou esta deve ser descontinuada, enquanto durar o tratamento. Uma decisão deve ser tomada entre suspender a amamentação ou descontinuar a terapia com piracetam tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre o efeito do piracetam na fertilidade. Os estudos em animais indicam que o piracetam não tem nenhum efeito sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas.

Categoria de risco na gravidez: categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos

Recomenda-se ajuste posológico em pacientes idosos com comprometimento de função renal (vide “Posologia e Modo de Usar”). Para tratamento a longo prazo em pacientes idosos, deve-se avaliar regularmente o clearance de creatinina para realizar ajuste posológico se necessário.

Crianças

Não existem recomendações especiais quanto ao uso de NOOTROPIL em crianças.

Pacientes com insuficiência renal

Uma vez que piracetam é excretado por via renal, precauções devem ser adotadas em casos de insuficiência renal (vide “Posologia e modo de usar”).

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes que apresentam exclusivamente insuficiência hepática. Em pacientes com insuficiência hepática e renal recomenda-se ajuste posológico (vide “Posologia e modo de usar”).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Em decorrência dos eventos adversos observados com a administração de piracetam, uma influência na habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas é possível, e deve ser considerada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

Espera-se que o potencial de interação medicamentosa resultando em alterações na farmacocinética do piracetam seja baixo uma vez que aproximadamente 90% da dose do piracetam é excretada pela urina na forma inalterada.

In vitro, o piracetam não inibe as isoformas do citocromo hepático humano – P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 4A9/11) em concentrações de 142, 426 e 1422 µg/mL.

À concentração de 1422 µg/mL, foram observados efeitos inibitórios pequenos na CYP 2A6 (21%) e 3A4/5 (11%). Entretanto, o valor Ki para inibição destas duas isoformas CYP estão provavelmente bem acima de 1422 µg/mL. Portanto, uma interação metabólica do piracetam com outros fármacos é pouco provável.

Hormônios tiroideanos: relatou-se confusão, irritabilidade e alteração do sono durante tratamento concomitante com hormônios tiroideanos ($T_3 + T_4$).

Acenocumarol: em um estudo publicado simples-cego envolvendo pacientes com trombose venosa recorrente severa, 9,6 g/dia de piracetam não modificaram a dose de acenocumarol necessária para alcançar RNI 2,5 – 3, 5, porém comparado com os efeitos do acenocumarol em monoterapia, a adição de 9,6 g/dia de piracetam reduziu significativamente a agregação plaquetária, a liberação de beta-tromboglobulina, os níveis de fibrinogênio e os fatores de von Willebrand (VIII: C; VIII: vW: Ag; VIII: vW: RCo) e a viscosidade total do sangue e do plasma.

Antiepilépticos: a administração de uma dose diária de 20 g de piracetam durante quatro semanas não modificou os níveis séricos de pico e de vale de fármacos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato) em pacientes epilépticos que estão recebendo doses constantes do medicamento.

Varfarina: reportou-se que a administração concomitante de varfarina e piracetam resulta em um prolongamento do tempo de protombina. Os pacientes recebendo tratamento anticoagulante com varfarina devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao tempo de protrombina e a relação normatizada internacional (INR) quando o tratamento com piracetam for iniciado ou interrompido, e reavaliações periódicas devem ser realizadas durante o tratamento concomitante. Poderão ser necessários ajustes na dose de varfarina de forma a manter o nível desejável de anticoagulação. O mecanismo da interação não é conhecido.

Álcool: a administração concomitante de álcool não apresenta efeito sobre os níveis séricos de piracetam. Os níveis séricos de álcool não foram alterados por uma dose oral de 1,6 g de piracetam.

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de piracetam em testes laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NOOTROPIL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de 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.

Características físicas e organolépticas

Comprimido revestido com vinco em um dos lados, de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de NOOTROPIL devem ser ingeridos inteiros com líquido, por via oral com ou sem alimento.

A administração intravenosa deve ser utilizada na fase aguda das doenças e quando o paciente tem dificuldade de deglutição ou está inconsciente, na mesma dose diária recomendada. Em caso de tratamento prolongado ou de tratamento da doença na fase crônica, a administração deve ser oral.

A duração do tratamento depende do estado clínico do paciente.

O alívio dos sintomas torna-se geralmente aparente em poucos dias com a administração de altas doses por via parenteral. No tratamento das doenças em fase crônica, o efeito ótimo é geralmente alcançado após 6 a 12 semanas. Após 3 meses de tratamento, deve-se reavaliar a necessidade da continuação do mesmo.

A posologia recomendada está apresentada abaixo, por indicação terapêutica.

Uso em adultos:

- **Tratamento sintomático das síndromes psico-orgânicas:** de 2,4 a 4,8 g/dia divididas em 2 ou 3 administrações diárias.

- **Tratamento da vertigem:** de 2,4 a 4,8 g/dia divididas em 2 ou 3 administrações diárias.

Uso em crianças:

- **Tratamento de dislexia em associação com medidas fonoaudiólogas em crianças a partir de 8 anos de idade e adolescentes:** 3,2 g/dia dividida em 2 administrações diárias.

Não há estudos dos efeitos de NOOTROPIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Populações especiais

Pacientes idosos

Recomenda-se ajuste posológico em pacientes idosos com comprometimento de função renal (vide “Pacientes com insuficiência renal”). Para tratamento a longo prazo em pacientes idosos é necessário avaliar regularmente o clearance de creatinina para realizar ajuste posológico se necessário.

Pacientes com insuficiência renal

A dose diária deve ser individualizada de acordo com a função renal. Consulte a tabela a seguir para ajustar a dose conforme indicado. Para utilizar esta tabela é necessário calcular o clearance de creatinina (CL_{cr}) em mL/min. O CL_{cr} em mL/min pode ser calculado a partir da determinação do nível de creatinina sérica (mg/dL) seguindo-se a fórmula:

$$CL_{cr} = [140 - \text{idade(anos)}] \times \text{peso(Kg)} \times 0,85 \text{ para mulheres} / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}$$

Grupo	Clearance de creatinina (mL/min)	Posologia e Frequência
Normal	> 80	Dose usual diária, dividida em 2 – 4 doses.
Leve	50 – 79	2/3 da dose usual diária, dividida em 2 – 3 doses.
Moderada	30 – 49	1/3 da dose usual diária, dividida em 2 doses.
Severa	< 30	1/6 da dose usual diária, uma vez ao dia.
Doença Renal em Estágio Final	-	Contraindicado

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes que apresentam exclusivamente insuficiência hepática. Em pacientes com insuficiência hepática e renal recomenda-se ajuste posológico (vide “Pacientes com insuficiência renal”).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Estudos clínicos

- Visão geral

Estudos clínicos duplo-cegos placebo-controlados ou farmacoclínicos, dos quais dados de segurança quantificados estão disponíveis, incluíram mais de 3000 indivíduos recebendo tratamento com piracetam, independentemente da indicação, forma farmacêutica, dose diária ou características da população.

Quando os eventos adversos são agrupados de acordo com o Sistema Órgão Classe da Organização Mundial de Saúde (OMS), as seguintes classes pareceram estar relacionadas a uma ocorrência mais significativa estatisticamente, durante o tratamento com piracetam:

- Distúrbios psiquiátricos
- Distúrbios do sistema nervoso
- Investigações
- Distúrbios gerais e condições no local da administração

Os seguintes eventos adversos foram relatados para o piracetam com incidência de maior significância estatística do que o placebo. As incidências são apresentadas para os pacientes tratados com piracetam (n = 3017) versus o placebo (n = 2850).

Sistema de Órgão Classe da OMS	Comum	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	Hipercinesia (1,72 % vs 0,42 %)	-
Investigações	Aumento de peso (1,29 % vs 0,39 %)	-
Distúrbios psiquiátricos	Nervosismo (1,13 % vs 0,25 %)	Sonolência (0,96 % vs 0,25 %) Depressão (0,83 % vs 0,21 %)
Distúrbios gerais e condições no local da administração	-	Astenia (0,23 % vs 0,00 %)

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas de acordo com dados de farmacovigilância pós-comercialização (classificado de acordo com o Sistema Órgão Classe do MedDRA). Os dados são insuficientes para dar suporte a uma estimativa de incidência na população a ser tratada.

- **Distúrbios dos sistemas sanguíneos e linfáticos:** distúrbio hemorrágico.
- **Distúrbios do sistema imunológico:** reação anafilactoide, hipersensibilidade.
- **Distúrbios psiquiátricos:** agitação, ansiedade, confusão, alucinação.
- **Distúrbios do sistema nervoso:** ataxia, diminuição do equilíbrio, piora da epilepsia, cefaleia, insônia.
- **Distúrbios auditivos e do labirinto:** vertigem.
- **Distúrbios gastrintestinais:** dor abdominal, dor abdominal superior, diarreia, náusea, vômito.
- **Distúrbios cutâneos e subcutâneos:** edema angioneurótico, dermatite, prurido, urticária.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

A maior superdosagem relatada com piracetam foi a ingestão oral de 75g. Foi relatado um caso de diarreia sanguinolenta com dor abdominal associado à ingestão diária de dose oral de 75 g de piracetam. Este caso ocorreu provavelmente devido à dose extremamente alta de sorbitol contida na formulação utilizada pelo paciente. No entanto, NOOTROPIL não contém sorbitol em sua formulação.

Nenhum evento adverso adicional especificamente relacionado com superdose foi relatado com piracetam.

Tratamento

Em caso de superdose significativa aguda, deve-se proceder ao esvaziamento gástrico por meio de lavagem gástrica ou de indução da emese. Não existe antídoto específico no caso de superdose com piracetam.



Deve-se instituir tratamento sintomático que pode incluir hemodiálise. A eficiência da extração do piracetam pelo dialisador é de 50 – 60%.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1300.0307

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Comercializado por:

Meizler UCB Biopharma S.A.

Alameda Araguaia, 3833 – Barueri – SP

Sob licença de:

UCB S.A. Divisão Farmacêutica – Bélgica

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**

sac.brasil@sanofi.com



IB080714

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0499772/14-7	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0499772/14-7	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
15/08/2014		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2014		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações Adversas 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?/	VP/VPS	800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30

							10. Superdose		
--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	--



NOOTROPIL®
(piracetam)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Solução injetável
200 mg/mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

NOOTROPIL®

piracetam

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 200 mg/mL: 12 ampolas com 5 mL.

USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém 200 mg de piracetam.

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para:

- Tratamento sintomático da síndrome psico-orgânica cujas características, melhoradas pelo tratamento, são: perda de memória, distúrbios da atenção e falta de direção.
- Tratamento de dislexia em crianças, em associação com medidas apropriadas tais como fonoaudiologia.
- Tratamento de vertigem e distúrbios de equilíbrio associados, exceto nas vertigens de origem vasomotora ou psíquica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Distúrbios Cognitivos

Uma revisão da literatura publicada em 1991 (Vernon, M.W. 1991) sobre o uso do piracetam nos distúrbios cognitivos senis mostrou que em vários estudos foram obtidos resultados favoráveis quanto à melhora da memória e funções intelectuais dos pacientes. O piracetam foi extremamente bem tolerado em dosagens variando entre 2,4 a 4,8 g/dia, sendo praticamente isento de efeitos colaterais.

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, $p = 0,009$) (Wilsher, C. 1985).

Vertigem

Redução da frequência do ataque, redução da severidade do mal-estar e desequilíbrio entre os episódios, bem como uma redução da duração de incapacidade foram benefícios atribuídos ao piracetam 800 mg, 3 vezes ao dia, por 8 semanas, em um estudo controlado multicêntrico com 143 pacientes com vertigens.

A severidade de cada episódio não foi influenciada nem pelo piracetam nem pelo placebo, e não houve diferenças significativas entre tratamentos de outros sintomas ou sinais gerais durante os intervalos entre os episódios. Qualquer benefício de piracetam foi perdido no acompanhamento de 4 semanas após a interrupção do tratamento. Os resultados foram similares em um subgrupo diagnosticado com Doença de Meniere.

Para inclusão, vertigem foi definida como uma ilusão de movimentos rotatórios e/ou marítimos, com 3 ou mais eventos mensais durante pelo menos os 3 meses anteriores. Somente pacientes com vertigem de origem central ou periférica foram incluídos. Doze pacientes de cada grupo foram excluídos do estudo devido a eventos adversos, embora apenas um foi atribuído à terapia com o fármaco; um total de 54 pacientes não cumpriram por completo as 8 semanas de estudo. Os resultados foram similares para ambas as análises, de intenção de tratar ou limitada para aqueles que finalizaram com sucesso as 8 semanas (Rosenhall, U. 1996).

Um pequeno estudo não-controlado relatou efeitos benéficos de piracetam 800 mg 3 vezes ao dia por 1 mês em pacientes com vertigem (pré-vertigem ou insuficiência vertebrobasilar). A atividade de caminhar melhorou em todos os 5 pacientes tratados, em associação com o alívio sintomático da vertigem (Fernandes, C.M.C. 1985).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

NOOTROPIL pertence ao grupo farmacoterapêutico dos nootrópicos. NOOTROPIL tem como princípio ativo o piracetam que é uma pirrolidona (2-oxo-1-pirrolidina-acetamida), um derivado cíclico do ácido gama-aminobutírico (GABA).

Mecanismo de ação

Os dados disponíveis sugerem que o mecanismo de ação básico do piracetam não é célula ou órgão-específico. O piracetam liga-se fisicamente de modo dose-dependente à extremidade polar dos modelos de membranas fosfolipídicas, induzindo à restauração da estrutura de membrana lamelar caracterizada pela formação de complexos de princípio ativo-fosfolipídeo móveis. Este fato provavelmente contribui para o aumento da estabilidade da membrana, permitindo que as proteínas da membrana e da transmembrana mantenham ou recuperem a estrutura tridimensional ou ainda que se dobram o suficiente para desempenharem suas funções. O piracetam apresenta efeitos neuronal e vascular.

Farmacodinâmica

Efeito Neuronal

O piracetam exerce sua atividade na membrana de vários modos em nível neuronal. Em animais, o piracetam melhora vários tipos de neurotransmissão, principalmente por meio de modulação pós-sináptica da densidade de atividade dos receptores. Tanto em animais como em seres humanos, as funções envolvidas em processos cognitivos como aprendizagem, memória, atenção e consciência foram aprimoradas, em indivíduos normais assim como naqueles com deficiências destas funções, sem o desenvolvimento de efeitos sedativos ou psicoestimulantes. O piracetam protege e restabelece as habilidades cognitivas em animais e em seres humanos após várias lesões cerebrais como hipóxia, intoxicações e tratamento eletroconvulsivo. Também protege contra alterações na função cerebral induzidas por hipóxia e na performance, conforme avaliado pelo eletroencefalograma (EEG) e avaliações psicométricas.

Efeito Vascular

O piracetam exerce seu efeito hemorreológico nas plaquetas, hemácias e paredes dos vasos sanguíneos através do aumento da deformabilidade eritrocitária e diminuição da agregação plaquetária, adesão de eritrócitos às paredes dos vasos e vasoespasma capilar.

- Efeito nas hemácias

Em pacientes com anemia falciforme, o piracetam melhora a deformabilidade da membrana dos eritrócitos, diminui a viscosidade sanguínea e evita a formação de rouleau (“empilhamentos” de hemácias).

- Efeito nas plaquetas

Em estudos abertos com voluntários saudáveis e em pacientes com fenômeno de Raynaud, o aumento das doses de piracetam até 12 g foi associado com uma redução dose-dependente nas funções plaquetárias quando comparado aos valores pré-tratamento (testes de agregação induzida por ADP, colágeno, epinefrina e liberação de beta-tromboglobulina), sem alteração significativa da contagem plaquetária. Nestes estudos, o piracetam prolongou o tempo de sangramento.

- Efeito nos vasos sanguíneos

Em estudos com animais, o piracetam inibiu o vasoespasma e neutralizou os efeitos de vários agentes espasmogênicos. Não apresentou nenhuma ação vasodilatadora, não induziu o fenômeno de sequestro sanguíneo, fluxo ou refluxo e nem efeitos hipotensores.

Em voluntários saudáveis, o piracetam diminuiu a adesão de hemácias ao endotélio vascular e apresentou também um efeito estimulante direto na síntese de prostaciclina no endotélio saudável.

- Efeitos nos fatores de coagulação

Em voluntários saudáveis a administração de até 9,6 g de piracetam reduziu os níveis plasmáticos de fibrinogênio e dos fatores de von Willebrand (VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW) em 30 a 40% e aumentou o tempo de sangramento, quando comparados aos valores pré-tratamento. Quando se compara pacientes com fenômeno de Raynaud primário e secundário e valores de pré-tratamento, 8 g/dia de piracetam durante 6 meses reduziu em 30 a 40% os níveis de fibrinogênio no plasma e os fatores de von Willebrand (VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW (RCF)), reduziu a viscosidade plasmática e aumentou o tempo de sangramento.

Outro estudo em voluntários saudáveis não demonstrou qualquer diferença estatisticamente significativa entre o piracetam (até 12 g duas vezes ao dia) e o placebo com relação aos efeitos nos parâmetros da hemostasia e no tempo de sangramento.

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético do piracetam é linear e independe do tempo, com baixa variabilidade interpaciente em ampla variação de doses. Isto é consistente com a alta permeabilidade, alta solubilidade e metabolismo mínimo do piracetam. A meia-vida plasmática do piracetam é de cinco horas, sendo semelhante em voluntários adultos e em pacientes; e maior em idosos (principalmente devido ao clearance renal prejudicado) e em indivíduos com insuficiência renal. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio são atingidas no terceiro dia de tratamento.

- Absorção

O piracetam é rápida e extensivamente absorvido após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas uma hora após a administração em indivíduos em jejum. A biodisponibilidade absoluta do piracetam em formulações orais é próxima de 100%. A ingestão de alimentos não afeta a extensão da absorção de piracetam, porém diminui a $C_{\text{máx}}$ em 17% e aumenta o $t_{\text{máx}}$ de 1 para 1,5 horas. As concentrações de pico são tipicamente 84 $\mu\text{g/mL}$ e 115 $\mu\text{g/mL}$ após administração de uma única dose oral de 3,2 g e de doses repetidas de 3,2 g, três vezes ao dia, respectivamente.

- Distribuição

O piracetam não se liga às proteínas plasmáticas e seu volume de distribuição é de aproximadamente 0,6 L/kg. O piracetam foi quantificado no líquor, pois atravessa a barreira hematoencefálica após administração intravenosa. No líquor, o $t_{\text{máx}}$ foi alcançado em aproximadamente 5 horas após a administração e a meia-vida foi próxima de 8,5 horas. Em animais, a maior concentração cerebral de piracetam foi no córtex cerebral (lobos frontal, parietal e occipital), córtex cerebelar e gânglios basais. O piracetam difunde-se para todos os tecidos, exceto o tecido adiposo, atravessa a barreira placentária e penetra as membranas de hemácias isoladas.

- Biotransformação

O piracetam não é metabolizado pelo corpo humano. Esta ausência de metabolismo é baseada na duração da meia-vida plasmática em pacientes anúricos e na alta recuperação do componente não metabolizado na urina.

- Eliminação

A meia-vida plasmática do piracetam em adultos é de aproximadamente 5 horas após administração intravenosa ou oral. O clearance aparente total corpóreo é de 80-90 mL/min. A principal via de excreção é a urinária, correspondendo a 80-100% da dose. O piracetam é excretado por filtração glomerular.

- Linearidade

A farmacocinética do piracetam é linear no intervalo de dose de 0,8 a 12 g. As variáveis farmacocinéticas como a meia-vida e o clearance não sofrem alteração com relação à dose e duração do tratamento.

Características em pacientes

- Sexo

Em um estudo de bioequivalência comparando formulações na dose de 2,4 g, os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC foram aproximadamente 30% maiores em mulheres ($N = 6$) comparados aos homens ($N = 6$). Entretanto, os clearances ajustados de acordo com o peso corpóreo foram comparáveis.

- Etnia

Não foram realizados estudos formais de farmacocinética com relação aos efeitos das raças. Contudo, uma comparação de estudos cruzados envolvendo caucasianos e asiáticos mostrou que a farmacocinética do piracetam foi comparável entre as duas raças. Uma vez que o piracetam é excretado principalmente por via renal e não existem diferenças importantes no clearance de creatinina entre raças, não são esperadas diferenças farmacocinéticas relacionadas à raça.

- Idosos

A meia-vida do piracetam é aumentada em idosos e este aumento está relacionado à diminuição da função renal nesta população (vide “Posologia e modo de usar”).

- Crianças

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi conduzido em crianças.

- Insuficiência renal

O clearance de piracetam está correlacionado ao clearance de creatinina, portanto, recomenda-se a realização de ajuste posológico da dose diária de piracetam com base nos dados de clearance de creatinina em pacientes com insuficiência renal (vide “Posologia e modo de usar”). Em indivíduos anúricos em estágio terminal de doença renal, a meia-vida do piracetam é aumentada até 59 horas. A remoção fracionada de piracetam foi de 50 – 60% durante uma sessão típica de diálise com duração de quatro horas.

- Insuficiência hepática

A influência da insuficiência hepática na farmacocinética do piracetam não foi avaliada. Uma vez que 80 a 100% da dose administrada são excretados na urina na forma de fármaco inalterado, não se espera que haja efeito significativo na eliminação de piracetam em caso de insuficiência hepática.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança pré-clínica indicam que o piracetam apresenta um baixo potencial de toxicidade. Estudos com administração de dose única demonstraram ausência de toxicidade irreversível após doses orais de 10 g/kg em camundongos, ratos e cães. Não foi observado órgão-alvo para toxicidade com doses repetidas em estudos de toxicidade crônica em camundongos (até 4,8 g/kg/dia) e em ratos (até 2,4 g/kg/dia). Efeitos gastrintestinais leves (emese, alteração da consistência fecal, aumento do consumo de água) foram observados em cães quando piracetam foi administrado oralmente durante um ano na dose crescente de 1 a 10 g/kg/dia. De modo semelhante, a administração intravenosa de 1 g/kg/dia durante 4-5 semanas em ratos e cães não produziu toxicidade. Estudos in vitro e in vivo não demonstraram potencial genotóxico e carcinogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NOOTROPIL é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao piracetam, aos derivados de pirrolidona ou a qualquer componente do produto.

NOOTROPIL também é contraindicado para pacientes com hemorragia cerebral, doença renal em estágio final e em pacientes que sofrem de Coreia de Huntington.

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos na agregação plaquetária

Devido aos efeitos do piracetam na agregação plaquetária (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”), recomenda-se cautela em pacientes com hemorragia severa, em pacientes com risco de sangramento tal como úlcera gastrintestinal, pacientes que apresentam distúrbios de hemostasia basais, pacientes com histórico de acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico, pacientes submetidos a cirurgias de grande porte incluindo cirurgia odontológica, e pacientes utilizando medicamentos anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários incluindo baixas doses de ácido acetilsalicílico.

Descontinuação

A descontinuação abrupta do tratamento com NOOTROPIL deve ser evitada em pacientes mioclônicos uma vez que pode induzir a uma recaída súbita ou convulsões em decorrência da síndrome de abstinência.

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de piracetam em gestantes. Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. O piracetam atravessa a barreira placentária. Os níveis de medicamento em recém-nascidos são de aproximadamente 70% - 90% dos níveis maternos. O piracetam não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja estritamente necessário, quando os benefícios superarem os riscos e o estado clínico da mãe grávida requerer tratamento com piracetam.

Lactação

O piracetam é excretado no leite materno. Portanto, piracetam não deve ser usado durante a amamentação ou a amamentação deve ser interrompida, enquanto durar o tratamento. Uma decisão deve ser tomada entre suspender a

amamentação ou descontinuar a terapia com piracetam tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre o efeito do piracetam na fertilidade. Os estudos em animais indicam que o piracetam não tem nenhum efeito sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas.

Categoria de risco na gravidez: categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos

Recomenda-se ajuste posológico em pacientes idosos com comprometimento de função renal (vide “Posologia e modo de usar”). Para tratamento a longo prazo em pacientes idosos, deve-se avaliar regularmente o clearance de creatinina para realizar ajuste posológico se necessário.

Crianças

Não existem recomendações especiais quanto ao uso de NOOTROPILO em crianças.

Pacientes com insuficiência renal

Uma vez que piracetam é excretado por via renal, precauções devem ser adotadas em casos de insuficiência renal (vide “Posologia e modo de usar”).

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes que apresentam exclusivamente insuficiência hepática. Em pacientes com insuficiência hepática e renal recomenda-se ajuste posológico (vide “Posologia e modo de Usar”).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Em decorrência dos eventos adversos observados com a administração de piracetam, uma influência na habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas é possível, e deve ser considerada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

Espera-se que o potencial de interação medicamentosa resultando em alterações na farmacocinética do piracetam seja baixo uma vez que aproximadamente 90% da dose do piracetam é excretada pela urina na forma inalterada.

In vitro, o piracetam não inibe as isoformas do citocromo hepático humano – P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 4A9/11) em concentrações de 142, 426 e 1422 µg/mL.

Na concentração de 1422 µg/mL, foram observados efeitos inibitórios pequenos na CYP 2A6 (21%) e 3A4/5 (11%). Entretanto, o valor K_i para inibição destas duas isoformas CYP estão provavelmente bem acima de 1422 µg/mL. Portanto, uma interação metabólica do piracetam com outros fármacos é pouco provável.

Hormônios tiroideanos: relatou-se confusão, irritabilidade e alteração do sono durante tratamento concomitante com hormônios tiroideanos ($T_3 + T_4$).

Acenocumarol: em um estudo publicado simples-cego envolvendo pacientes com trombose venosa recorrente severa, 9,6 g/dia de piracetam não modificaram a dose de acenocumarol necessária para alcançar RNI 2,5 – 3,5, porém comparado com os efeitos do acenocumarol em monoterapia, a adição de 9,6 g/dia de piracetam reduziu significativamente a agregação plaquetária, a liberação de beta-tromboglobulina, os níveis de fibrinogênio e os fatores de von Willebrand (VIII: C; VIII: vW: Ag; VIII: vW: RCo) e a viscosidade total do sangue e do plasma.

Antiepilépticos: a administração de uma dose diária de 20 g de piracetam durante quatro semanas não modificou os níveis séricos de pico e de vale de fármacos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato) em pacientes epilépticos que estão recebendo doses constantes do medicamento.

Varfarina: reportou-se que a administração concomitante de varfarina e piracetam resulta em um prolongamento do tempo de protrombina. Os pacientes recebendo tratamento anticoagulante com varfarina devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao tempo de protrombina e a relação normatizada internacional (INR) quando o tratamento com piracetam for iniciado ou interrompido, e reavaliações periódicas devem ser realizadas durante o tratamento concomitante. Poderão ser necessários ajustes na dose de varfarina de forma a manter o nível desejável de anticoagulação. O mecanismo da interação não é conhecido.



Álcool: a administração concomitante de álcool não apresenta efeito sobre os níveis séricos de piracetam. Os níveis séricos de álcool não foram alterados por uma dose oral de 1,6 g de piracetam.

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de piracetam em testes laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes do uso, NOOTROPIL solução injetável deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de 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.

Após aberto, NOOTROPIL solução injetável deve ser utilizado imediatamente. Não é recomendado o reaproveitamento do seu conteúdo ou seu armazenamento para ser reutilizado em pacientes.

Características físicas e organolépticas

Solução límpida, praticamente incolor e isenta de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NOOTROPIL solução injetável deve ser administrado por via intravenosa durante vários minutos. A infusão deve ser administrada continuamente na dose diária recomendada durante um período de 24 horas.

O piracetam é compatível (compatibilidade físico-química) com a perfusão de:

- Glicose 5%, 10%, 20%
- Frutose 5%, 10%, 20%
- Cloreto de sódio 0,9%
- Dextrano 40 (10% em solução de cloreto de sódio 0,9%)
- Ringer
- Manitol 20%
- Solução HEA (Hidroxi Etil Amido) 6% e 10%.

A estabilidade destas soluções foi demonstrada por um período mínimo de 24 horas.

A administração intravenosa deve ser utilizada na fase aguda das doenças e quando o paciente tem dificuldade de deglutição ou está inconsciente, na mesma dose diária recomendada. Em caso de tratamento prolongado ou de tratamento da doença na fase crônica, a administração deve ser oral.

A duração do tratamento depende do estado clínico do paciente.

O alívio dos sintomas torna-se geralmente aparente em poucos dias com a administração de altas doses por via parenteral. No tratamento das doenças em fase crônica, o efeito ótimo é geralmente alcançado após 6 a 12 semanas.

Após 3 meses de tratamento, deve-se reavaliar a necessidade da continuação do mesmo.

Aposologia recomendada está apresentada abaixo, por indicação terapêutica.

Uso em adultos:

- **Tratamento sintomático das síndromes psico-orgânicas:** de 2,4 a 4,8 g/dia divididas em 2 ou 3 administrações diárias.

- **Tratamento da vertigem:** de 2,4 a 4,8 g/dia divididas em 2 ou 3 administrações diárias.

Uso em crianças:

- **Tratamento de dislexia em associação com medidas fonoaudiólogas em crianças a partir de 8 anos de idade e adolescentes:** 3,2 g/dia dividida em 2 administrações diárias.

Não há estudos dos efeitos de NOOTROPIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via intravenosa.

Populações especiais

Pacientes idosos

Recomenda-se ajuste posológico em pacientes idosos com comprometimento de função renal (vide “Pacientes com insuficiência renal”). Para tratamento a longo prazo em pacientes idosos é necessário avaliar regularmente o clearance de creatinina para realizar ajuste posológico se necessário.

Pacientes com insuficiência renal

A dose diária deve ser individualizada de acordo com a função renal. Consulte a tabela a seguir para ajustar a dose conforme indicado. Para utilizar esta tabela é necessário calcular o clearance de creatinina (CL_{cr}) em mL/min. O CL_{cr} em mL/min pode ser calculado a partir da determinação do nível de creatinina sérica (mg/dL) seguindo-se a fórmula:

$$CL_{cr} = [140 - \text{idade(anos)}] \times \text{peso(Kg)} \times 0,85 \text{ para mulheres} / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}$$

Grupo	Clearance de creatinina (mL/min)	Posologia e Frequência
Normal	> 80	Dose usual diária, dividida em 2 – 4 doses
Leve	50 – 79	2/3 da dose usual diária, dividida em 2 – 3 doses
Moderada	30 – 49	1/3 da dose usual diária, dividida em 2 doses
Severa	< 30	1/6 da dose usual diária, uma vez ao dia
Doença Renal em Estágio Final	-	Contraindicado

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes que apresentam exclusivamente insuficiência hepática. Em pacientes com insuficiência hepática e renal recomenda-se ajuste posológico (vide “Pacientes com insuficiência renal”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Estudos clínicos

- Visão geral

Estudos clínicos duplo-cegos placebo-controlados ou farmacoclínicos, dos quais dados de segurança quantificados estão disponíveis, incluíram mais de 3000 indivíduos recebendo tratamento com piracetam, independentemente da indicação, forma farmacêutica, dose diária ou características da população.

Quando os eventos adversos são agrupados de acordo com o Sistema Órgão Classe da Organização Mundial de Saúde (OMS), as seguintes classes pareceram estar relacionadas a uma ocorrência mais significativa estatisticamente, durante o tratamento com piracetam:

- Distúrbios psiquiátricos
- Distúrbios do sistema nervoso
- Investigações
- Distúrbios gerais e condições no local da administração

Os seguintes eventos adversos foram relatados para o piracetam com incidência de maior significância estatística do que o placebo. As incidências são apresentadas para os pacientes tratados com piracetam (n = 3017) versus o placebo (n = 2850).

Sistema de Órgão Classe da OMS	Comum	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	Hipercinesia (1,72 % vs 0,42 %)	-
Investigações	Aumento de peso (1,29 % vs 0,39 %)	-
Distúrbios psiquiátricos	Nervosismo (1,13 % vs 0,25 %)	Sonolência (0,96 % vs 0,25 %) Depressão (0,83 % vs 0,21 %)
Distúrbios gerais e condições no local da administração	-	Astenia (0,23 % vs 0,00 %)

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas de acordo com dados de farmacovigilância pós-comercialização (classificado de acordo com o Sistema Órgão Classe do MedDRA). Os dados são insuficientes para dar suporte a uma estimativa de incidência na população a ser tratada.

- **Distúrbios dos sistemas sanguíneos e linfáticos:** distúrbio hemorrágico.
- **Distúrbios do sistema imunológico:** reação anafilactoide, hipersensibilidade.
- **Distúrbios psiquiátricos:** agitação, ansiedade, confusão, alucinação.
- **Distúrbios do sistema nervoso:** ataxia, diminuição do equilíbrio, piora da epilepsia, cefaleia, insônia.
- **Distúrbios auditivos e do labirinto:** vertigem.
- **Distúrbios vasculares:** casos raros de tromboflebite e hipotensão foram relatados após a administração intravenosa.
- **Distúrbios gastrintestinais:** dor abdominal, dor abdominal superior, diarreia, náusea, vômito.
- **Distúrbios cutâneos e subcutâneos:** edema angioneurótico, dermatite, prurido, urticária.
- **Distúrbios gerais e condições no local da administração:** casos raros de dor no local da injeção, e febre foram relatados após a administração intravenosa.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

A maior superdosagem relatada com piracetam foi a ingestão oral de 75g. Foi relatado um caso de diarreia sanguinolenta com dor abdominal associado à ingestão diária de dose oral de 75 g de piracetam. Este caso ocorreu provavelmente devido à dose extremamente alta de sorbitol contida na formulação utilizada pelo paciente. No entanto, NOOTROPIL não contém sorbitol em sua formulação.

Nenhum evento adverso adicional especificamente relacionado com superdose foi relatado com piracetam.

Tratamento

Em caso de superdose significativa aguda, deve-se proceder ao esvaziamento gástrico por meio de lavagem gástrica ou de indução da emese. Não existe antídoto específico no caso de superdose com piracetam. Deve-se instituir tratamento sintomático que pode incluir hemodiálise. A eficiência da extração do piracetam pelo dialisador é de 50 – 60%.

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



DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1300.0307

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Comercializado por:

Meizler UCB Biopharma S.A.

Alameda Araguaia, 3833 – Barueri – SP

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Sob licença de:

UCB S.A. Divisão Farmacêutica – Bélgica

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



IB080714

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0499772/14-7	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0499772/14-7	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	Composição Dizeres Legais	VP/VPS	200 MG/ML SOL INJ CX 12 AMP VD AMB X 5 ML
15/08/2014		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2014		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento ? 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações Adversas 9. O que fazer se alguém usar uma	VP/VPS	200 MG/ML SOL INJ CX 12 AMP VD AMB X 5 ML

							quantidade maior que a indicada deste medicamento ?/ 10. Superdose		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--