

**MODELO DE TEXTO DE BULA**  
(Resolução RDC nº 140/2003 - DOU 02/06/03)

**SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA.**

**NOOTROPIL**  
piracetam

**Formas farmacêuticas e apresentações**

**NOOTROPIL comprimidos**

Comprimidos revestidos  
Cartucho com 30 comprimidos a 800 mg de piracetam.

**Via oral**

**NOOTROPIL injetável**

Solução injetável  
Caixa com 12 ampolas de 5 mL a 1000 mg de piracetam (200 mg/mL).

**Via intravenosa**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**Composição**

**NOOTROPIL comprimidos**

Cada comprimido contém:  
piracetam..... 800 mg  
excipientes q.s.p..... 1 comprimido  
(dióxido de silício, macrogol 6000, estearato de magnésio, propilenoglicol, hietelose).

**NOOTROPIL injetável**

Cada mL de solução injetável contém:  
piracetam..... 200 mg  
excipientes q.s.p..... 1 mL  
(acetato de sódio triidratado, ácido acético, água para injetáveis).

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

NOOTROPIL atua melhorando as funções cerebrais envolvidas em processos de aprendizagem, memória, atenção e consciência. Está indicado no tratamento de perda de memória, perda de atenção e direção; alterações da função cerebral após acidente vascular cerebral; vertigem e dificuldade de aprendizado em crianças.

O alívio dos sintomas torna-se geralmente aparente em poucos dias com a administração de altas doses por via intravenosa. 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.

**POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

NOOTROPIL é indicado para os seguintes casos:

- Tratamento sintomático da síndrome psico-orgânica cujas características melhoradas pelo tratamento são: perda de memória, alterações da atenção e falta de direção.
- Tratamento de acidente vascular cerebral e de suas seqüelas, principalmente afasia.
- Tratamento de dislexia em crianças, em associação com medidas apropriadas como logopedia.
- Tratamento de vertigem e alterações de equilíbrio associadas, exceto nas vertigens de origem vasomotora ou psíquica.

## **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

NOOTROPIL não deve ser utilizado em pacientes com alergia conhecida ao piracetam, aos derivados de pirrolidona ou a qualquer componente do produto. **NOOTROPIL também não deve ser utilizado por pacientes com hemorragia cerebral, com doença renal em estágio final e em pacientes que sofrem de coréia de Huntington (doença hereditária, que começa na meia idade, caracterizada por coréia, sintomas neuropsiquiátricos e déficit cognitivo).**

### **- ADVERTÊNCIAS**

Recomenda-se cautela em pacientes que apresentam alterações básicas de hemostasia, cirurgias de grande porte ou hemorragia grave devido aos efeitos do piracetam na agregação plaquetária.

Deve-se ter cautela também, em pacientes com insuficiência renal já que NOOTROPIL é eliminado pelos rins.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize NOOTROPIL caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

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

**Este medicamento é contra-indicado para a faixa etária inferior a 3 anos de idade.**

### **Efeitos sobre a habilidade para dirigir e operar máquinas**

Devido aos eventos adversos observados com a administração de piracetam podem ocorrer alterações que prejudiquem a habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas.

### **Risco de uso por via de administração não recomendada**

Não há estudos dos efeitos de NOOTROPIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração de **NOOTROPIL comprimidos 800 mg** deve ser somente pela via oral e **NOOTROPIL solução injetável** somente pela via intravenosa.

### **Gravidez**

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

Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal.

Não existem dados adequados sobre o uso de piracetam em gestantes. 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.

## Amamentação

O piracetam é excretado no leite materno. Portanto, o uso de piracetam deve ser evitado durante a amamentação ou esta deve ser descontinuada, enquanto durar o tratamento.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

## - PRECAUÇÕES

### Pacientes idosos

Em caso de tratamento por longo período em idosos deve-se avaliar regularmente o *clearance* de creatinina para que o médico proceda o ajuste posológico quando necessário, uma vez que a meia-vida do piracetam aumenta como resultado da diminuição da função dos rins nesta população. Recomenda-se ajuste de dose em idosos com comprometimento da função dos rins.

### Crianças

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi realizado em crianças.

## - Restrições a grupos de risco

### Pacientes com insuficiência renal

O piracetam é eliminado pelos rins, portanto, deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência dos rins. Nestes pacientes, o médico deve proceder o ajuste da posologia individualmente de acordo com a tabela a seguir. Para utilizar esta tabela é necessário calcular a depuração 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, 2 – 4 subdoses
Leve	50 – 79	2/3 da dose usual diária, 2 – 3 subdoses
Moderada	30 – 49	1/3 da dose usual diária, 2 subdoses
Grave	< 30	1/6 da dose usual diária, uma vez ao dia
Doença Renal em Estágio Final	-	Contra-indicado

Recomenda-se ajuste de dose em idosos com comprometimento da função dos rins. Para tratamento de idosos a longo prazo é necessário avaliar regularmente a depuração de creatinina para realizar ajuste posológico se necessário.

### Pacientes com insuficiência do fígado

Em pacientes com insuficiência do fígado e dos rins recomenda-se ajuste de dose. Não é necessário ajuste de dose em pacientes que apresentam exclusivamente insuficiência do fígado.

## - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Espera-se baixa interação medicamentosa potencial, visto que aproximadamente 90% da dose do piracetam é excretada pela urina na forma inalterada.

Em concentrações de 142, 426 e 1422 µg/mL *in vitro*, o piracetam não inibe sub-unidades do fígado envolvidas no metabolismo de medicamentos. Portanto, uma interação metabólica do piracetam com outros fármacos é pouco provável. A administração de uma dose diária de 20 g de piracetam durante quatro semanas não modifica os níveis plasmáticos máximo e mínimo de fármacos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato) em pacientes epiléticos que estão recebendo doses constantes do medicamento.

### • Warfarina

A administração concomitante de warfarina e piracetam deverá ter o tempo de protombina cuidadosamente monitorizado. Poderão ser necessários ajustes na dose de warfarina de forma a manter o nível desejável de anticoagulação. O mecanismo da interação é desconhecido (Pan & Ng, 1983).

### • Hormônios tiroideanos (T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub>).

Relatou-se confusão, irritabilidade e alteração do sono durante tratamento concomitante com hormônios tiroideanos (T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub>).

### • Acenocumarol

Comparado com os efeitos do acenocumarol em monoterapia, a adição de piracetam 9,6 g/dia diminuiu 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 do sangue total e do plasma.

### • Álcool

A administração concomitante de álcool não apresenta efeito sobre os níveis de piracetam no sangue. Os níveis de álcool no sangue não foram também alterados por uma dose oral de 1,6 g de piracetam.

### • Alimentos

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interação de piracetam com alimentos.

### • Testes laboratoriais

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

## COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

**NOOTROPIL comprimidos 800 mg** deve ser administrado por via oral. Os comprimidos devem ser deglutidos sem mastigar, com líquido e podem ser tomados com ou sem alimento.

**NOOTROPIL solução injetável** deve ser administrado por via intravenosa durante vários minutos.

## POSOLOGIA

A administração intravenosa deve ser utilizada na fase aguda das doenças. 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 e deve ser avaliada pelo médico.

O alívio dos sintomas torna-se geralmente aparente em poucos dias com a administração de altas doses por via intravenosa. 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.

**- Tratamento sintomático das síndromes psico-orgânicas**

O tratamento deve ser iniciado com dose de 4,8 g/dia, reduzindo-se para 2,4 g/dia.

**- Tratamento do acidente vascular cerebral**

**Na fase aguda:** o tratamento deve ser iniciado o mais precoce possível com doses variando de 9 a 12 g/dia em adultos.

**Nas fases subaguda e crônica** (já estabelecido no mínimo há 15 dias): as doses devem variar entre 4,8 a 6 g/dia.

**- Tratamento de dislexia em associação com medidas logopédicas em crianças de 8 a 13 anos de idade**

Dose de 3,2 g/dia dividida em 2 administrações diárias.

**- Tratamento da vertigem**

Dose de 2,4 a 4,8 g/dia divididas em 2 ou 3 administrações diárias.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

**ASPECTO FÍSICO**

**NOOTROPIL comprimidos 800 mg**

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

**NOOTROPIL solução injetável**

Solução límpida, praticamente incolor e isenta de partículas.

**CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS**

Ver item ASPECTO FÍSICO.

**QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

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

**Os seguintes eventos adversos foram relatados para o piracetam com incidência de maior significância estatística do que o placebo:**

<b>Evento adverso</b>	<b>Piracetam (n = 3017)</b>	<b>Placebo (n = 2850)</b>
<b>Hipercinesia</b>	1,72 %	0,42 %
<b>Aumento de peso</b>	1,29 %	0,39 %
<b>Nervosismo</b>	1,13 %	0,25 %
<b>Sonolência</b>	0,96 %	0,25 %
<b>Depressão</b>	0,83 %	0,21 %

<b>Astenia</b>	0,23 %	0,00 %
----------------	--------	--------

**As seguintes reações adversas foram relatadas de acordo com dados de farmacovigilância pós-comercialização**

- Alterações auditivas e labirintite: vertigem.
- Alterações gastrointestinais: dor abdominal, dor abdominal superior, diarreia, náusea, vômito.
- Alterações do sistema imune: reações anafilactóides, alergia.
- Alterações do sistema nervoso: ataxia, diminuição do equilíbrio, piora da epilepsia, cefaléia, insônia, sonolência.
- Alterações psiquiátricas: agitação, ansiedade, confusão, alucinação.
- Alterações cutâneas e subcutâneas: edema angioneurótico, dermatite, prurido, urticária.

Foram relatados raros casos de dor no local de aplicação da injeção, tromboflebite, pirexia ou hipotensão após administração intravenosa.

**O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

**Sintomas**

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.

Nenhum outro caso que poderia ser considerado especificamente como evento adverso adicional relacionado à superdose foi relatado.

**Em caso de superdose acidental, sempre procure o seu médico ou atendimento médico de emergência.**

**Tratamento**

Em caso de superdose significativa aguda, deve-se proceder ao esvaziamento gástrico por meio de lavagem gástrica ou de indução da êmese. 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%.

**ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

**NOOTROPIL comprimidos 800 mg** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

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

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades farmacodinâmicas**

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

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 se mantenham ou recuperem a estrutura tridimensional ou ainda que se dobrem o suficiente para desempenharem suas funções.

O piracetam apresenta efeitos neuronal e vascular.

O piracetam exerce sua atividade na membrana de vários modos em nível neuronal. Em animais, o piracetam acentua a variedade de 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 acentuadas, 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 seres humanos após várias lesões cerebrais como hipóxia, intoxicações e tratamento eletroconvulsivo. Também protege contra alterações induzidas por hipóxia na função cerebral e na *performance*, conforme avaliado pelo eletroencefalograma (EEG) e avaliações psicométricas.

O piracetam apresenta efeitos benéficos na microcirculação cerebral e no metabolismo de pacientes com isquemia cerebral, aumentando o fluxo sanguíneo e o metabolismo cerebral na área isquêmica, enquanto não apresenta efeitos significativos em áreas com perfusão normal.

O piracetam exerce seu efeito hemorreológico nas plaquetas, hemácias e paredes dos vasos sanguíneos por meio do aumento da deformabilidade eritrocitária e diminuição da agregação plaquetária, adesão de eritrócitos às paredes dos vasos e vasoespasmo 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 “empilhamentos” de hemácias.

#### **Efeito nas plaquetas**

Em estudos abertos com voluntários sadios e em pacientes com fenômeno de Raynaud, o aumento das doses de piracetam até 12 g foi associado a uma redução dose-dependente nas funções plaquetárias quando comparado aos valores anteriores ao 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 vasoespasmo e neutralizou os efeitos de vários agentes espasmogênicos. Não apresentou nenhuma ação vasodilatadora, não induziu o fenômeno de seqüestro sanguíneo, fluxo ou refluxo e nem efeitos hipotensores.

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

### **Efeitos nos fatores de coagulação**

Em voluntários sadios a administração de até 9,6 g de piracetam reduziu os níveis plasmáticos de fibrinogênio e dos fatores de von Willebrand (VIII: C; VIIIIR: AG; VIIIIR: vW (RCF)) em 30 a 40% e aumentou o tempo de sangramento, quando comparados aos valores anteriores ao 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 de 30 a 40% os níveis de fibrinogênio no plasma e os fatores de von Willebrand (VIII: C; VIIIIR: AG; VIIIIR: vW (RCF)), reduziu a viscosidade plasmática e aumentou o tempo de sangramento.

### **Propriedades farmacocinéticas**

O perfil farmacocinético do piracetam é linear e independe do tempo, com baixa variabilidade entre indivíduos envolvidos em estudos com amplo intervalo de doses. Isto condiz 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 alcançadas 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 aproximadamente 100%. A ingestão de alimentos não afeta a extensão da absorção de piracetam, porém diminui a  $C_{máx}$  em 17% e aumenta o  $t_{máx}$  de 1 para 1,5 horas. As concentrações de pico são tipicamente 84  $\mu\text{g/mL}$  e 115  $\mu\text{g/mL}$  administrando-se uma única dose oral de 3,2 g e doses posteriores 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 tem sido quantificado no líquido, pois atravessa a barreira hematoencefálica após administração intravenosa. No líquido, o  $t_{máx}$  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 para os tecidos adiposos, atravessa a placenta e 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 respeito 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  $C_{máx}$  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 respeito 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. Como o piracetam é excretado principalmente por via renal e não existem diferenças importantes no *clearance* de creatinina entre tais raças, não são esperadas diferenças farmacocinéticas relacionadas à raça.

## **Idosos**

A meia-vida do piracetam aumenta em idosos e este aumento está relacionado à diminuição da função renal nesta população.

## **Crianças**

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi realizado 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.

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 até o momento. Como 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 (êmetese, 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.

## **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Acidente vascular cerebral isquêmico agudo**

Em um estudo multicêntrico, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado, pacientes (n=927) com AVC isquêmico agudo que receberam piracetam dentro de 12 horas do início dos sintomas experimentaram melhoras dos estados funcional e neurológico que não diferenciaram do placebo. No entanto, análise de subgrupos “post-hoc” demonstraram benefício significativo em pacientes com início de danos neurológicos importantes que receberam tratamento dentro de 7 horas do início do AVC ( $p < 0,02$ ).

Os pacientes receberam 12 g de piracetam via intravenosa por 20 minutos, seguidos por 12 g diários por 4 semanas e 4,8 g diários por um adicional de 8 semanas.

O nível de independência funcional nas atividades realizadas diariamente foi avaliado durante as 12 semanas utilizando o "Índice Barthel". A incidência e a severidade dos eventos adversos não foram diferentes entre os grupos em tratamento. A mortalidade em geral foi maior nos pacientes recebendo piracetam, entretanto, esta diferença não alcançou significância estatística.

A idade e a severidade do início do AVC foram os mais fortes prognósticos de mortalidade, seguidos de acidente vascular cerebral isquêmico agudo (De Deyn, P.P. 1997). Em uma análise de intenção de tratamento, foi encontrado um significativo aumento no número de pacientes que se recuperaram de afasia quando comparados ao placebo ( $p=0,04$ ) (Orgogozo, J.M. 1998). Isto foi concluído numa análise de acompanhamento (84 dias pós-AVC) revisando os resultados no sub-grupo tratado dentro das 7 horas do AVC ( $n=460$ ).

### **AFASIA**

Pacientes sofrendo de afasia devido a acidente vascular cerebral, danos cerebrais ou cirurgia cerebral foram randomizados, recebendo 4,8 g de piracetam diariamente ( $n=24$ ) ou placebo ( $n=26$ ) junto com intensiva terapia para conversação durante 6 semanas. Os pacientes foram avaliados utilizando o Teste "Aachen Aphasia" (AAT). A pontuação média para todos os sub-testes AAT foi maior com piracetam; entretanto, apenas a linguagem por escrito foi significativamente maior ( $p < 0,05$ ). Estudos adicionais a longo prazo são necessários (Huber, W. 1997).

### **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 4,8g/dia, sendo praticamente isento de efeitos colaterais.

### **DISLEXIA**

Em um estudo placebo-controlado, duplo-cego, envolvendo 225 crianças com dislexia (7 a 13 anos de idade), piracetam xarope (0,33g/mL) em doses de 1,65g duas vezes ao dia foi significativamente superior ao placebo na melhora da habilidade de leitura (Pontuação "Gray Oral Total Passage") e compreensão de leitura (Pontuação "Gray and Gilmore Comprehension") durante todo um período de tratamento de 36 semanas (Wilsher, C. 1985). Melhora na pontuação Gray Oral Total Passage indica uma melhora geral baseada na combinação da velocidade e precisão de leitura.

### **VERTIGO**

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 a droga; 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) .

## **INDICAÇÕES**

- Tratamento sintomático da síndrome psico-orgânica cujas características melhoradas pelo tratamento são: perda de memória, alterações da atenção e falta de direção.
- Tratamento de acidente vascular cerebral e de suas seqüelas, principalmente afasia.
- Tratamento de dislexia em crianças, em associação com medidas apropriadas tais como logopedia.
- Tratamento de vertigem e alterações de equilíbrio associadas, exceto nas vertigens de origem vasomotora ou psíquica.

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

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

NOOTROPIL é contra-indicado para pacientes com hemorragia cerebral, doença renal em estágio final e em pacientes que sofrem de coréia de Huntington.

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

**NOOTROPIL comprimidos 800 mg** deve ser administrado por via oral. Os comprimidos devem ser deglutidos sem mastigar, com líquido e podem ser tomados com ou sem alimento. Depois de aberto, NOOTROPIL deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

**NOOTROPIL solução injetável** deve ser administrado por via intravenosa durante vários minutos. Antes do uso, NOOTROPIL deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

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

## **POSOLOGIA**

A administração intravenosa deve ser utilizada na fase aguda das doenças. 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.

### **- Tratamento sintomático das síndromes psico-orgânicas**

O tratamento deve ser iniciado com dose de 4,8 g/dia, reduzindo-se para 2,4 g/dia.

## **- Tratamento do acidente vascular cerebral**

**Na fase aguda:** o tratamento deve ser iniciado o mais precoce possível com doses variando de 9 a 12 g/dia em adultos.

**Nas fases subaguda e crônica** (já estabelecido no mínimo há 15 dias): as doses devem variar entre 4,8 a 6 g/dia.

## **- Tratamento de dislexia em associação com medidas logopédicas em crianças de 8 a 13 anos de idade**

Dose de 3,2 g/dia dividida em 2 administrações diárias.

## **- Tratamento da vertigem**

Dose de 2,4 a 4,8 g/dia divididas em 2 ou 3 administrações diárias.

## **ADVERTÊNCIAS**

Recomenda-se cautela em pacientes que apresentam alterações básicas de hemostasia, cirurgias de grande porte ou hemorragia grave devido aos efeitos do piracetam na agregação plaquetária.

Deve-se ter cautela também, em pacientes com insuficiência renal já que NOOTROPIL é eliminado pelos rins.

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

### **Efeitos sobre a habilidade para dirigir e operar máquinas**

Devido aos eventos adversos observados com a administração de piracetam podem ocorrer alterações que prejudiquem a habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas.

### **Risco de uso por via de administração não recomendada.**

Não há estudos dos efeitos de NOOTROPIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração de **NOOTROPIL comprimidos 800 mg** deve ser somente pela via oral e **NOOTROPIL solução injetável** deve ser somente pela via intravenosa.

### **Gravidez**

Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal.

Não existem dados adequados sobre o uso de piracetam em gestantes. 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.

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

Categoria de risco na gravidez: categoria B.

### **Lactação**

O piracetam é excretado no leite materno. Portanto, o uso de piracetam deve ser evitado durante a amamentação ou esta deve ser descontinuada, enquanto durar o tratamento.

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Pacientes idosos**

Em caso de tratamento por longo período em idosos deve-se avaliar regularmente o *clearance* de creatinina para se proceder ao ajuste posológico se necessário, uma vez que a meia-vida do piracetam aumenta como resultado da diminuição da função renal nesta população. Recomenda-se ajuste de dose em idosos com comprometimento de função renal.

### Crianças

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi realizado em crianças.

### - Grupos de risco

#### Pacientes com insuficiência renal

O piracetam é eliminado pelos rins, portanto, deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência renal. Nestes pacientes deve-se proceder um ajuste posológico individualizado de acordo com a tabela a seguir. 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:

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

GRUPO	CLEARANCE DE CREATININA (mL/min)	POSOLOGIA E FREQUÊNCIA
Normal	> 80	Dose usual diária, 2 – 4 subdoses
Leve	50 – 79	2/3 da dose usual diária, 2 – 3 subdoses
Moderada	30 – 49	1/3 da dose usual diária, 2 subdoses
Grave	< 30	1/6 da dose usual diária, uma vez ao dia
Doença Renal em Estágio Final	-	Contra-indicado

Recomenda-se ajuste de dose em idosos com comprometimento da função renal. Para tratamento de idosos a longo prazo é necessário avaliar regularmente o *clearance* de creatinina para realizar ajuste posológico se necessário.

#### Pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática e renal recomenda-se ajuste de dose. Não é necessário ajuste de dose em pacientes que apresentam exclusivamente insuficiência hepática.

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Espera-se baixa interação medicamentosa potencial resultando em alterações na farmacocinética do piracetam visto que aproximadamente 90% da dose do piracetam é excretada pela urina na forma inalterada.

*In vitro*, o piracetam não inibe as sub unidades do principal citocromo hepático humano – P450 (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 e 4A9/11) em concentrações de 142, 426 e 1422 µg/mL. Portanto, uma interação metabólica do piracetam com outros fármacos é pouco provável. A administração de uma dose diária de 20 g de piracetam durante quatro semanas não modifica os níveis plasmáticos máximo e mínimo de fármacos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato) em pacientes epiléticos que estão recebendo doses constantes do medicamento.

#### • Warfarina

A administração concomitante de warfarina e piracetam deverá ter o tempo de protombina cuidadosamente monitorizado. Poderão ser necessários ajustes na dose de warfarina de forma a manter o nível desejável de anticoagulação. O mecanismo da interação é desconhecido (Pan & Ng, 1983).

#### • Hormônios tiroideanos (T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub>).

Relatou-se confusão, irritabilidade e alteração do sono durante tratamento concomitante com hormônios tiroideanos (T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub>).

#### • Acenocumarol

Em um estudo publicado simples-cego envolvendo pacientes com trombose venosa grave recorrente, 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 piracetam 9,6 g/dia diminuiu 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 do sangue total e do plasma.

#### • Álcool

A administração concomitante de álcool não apresenta efeito sobre os níveis plasmáticos de piracetam. Os níveis plasmáticos de álcool não foram alterados por uma dose oral de 1,6 g de piracetam.

#### • Alimentos

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interação de piracetam com alimentos.

#### • Testes laboratoriais

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

### REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

**Os seguintes eventos adversos foram relatados para o piracetam com incidência de maior significância estatística do que o placebo:**

Evento adverso	Piracetam (n = 3017)	Placebo (n = 2850)
Hipercinesia	1,72 %	0,42 %
Aumento de peso	1,29 %	0,39 %
Nervosismo	1,13 %	0,25 %
Sonolência	0,96 %	0,25 %
Depressão	0,83 %	0,21 %
Astenia	0,23 %	0,00 %

**As seguintes reações adversas foram relatadas de acordo com dados de farmacovigilância pós-comercialização**

- Alterações auditivas e labirintite: vertigem.

- Alterações gastrointestinais: dor abdominal, dor abdominal superior, diarreia, náusea, vômito.
- Alterações do sistema imune: reações anafilactóides, hipersensibilidade.
- Alterações do sistema nervoso: ataxia, diminuição do equilíbrio, piora da epilepsia, cefaléia, insônia, sonolência.
- Alterações psiquiátricas: agitação, ansiedade, confusão, alucinação.
- Alterações cutâneas e subcutâneas: edema angioneurótico, dermatite, prurido, urticária.

Foram relatados raros casos de dor no local de aplicação da injeção, tromboflebite, pirexia ou hipotensão após administração intravenosa.

## **SUPERDOSE**

### **Sintomas**

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.

Nenhum outro caso que poderia ser considerado especificamente como evento adverso adicional relacionado à superdose foi relatado.

### **Tratamento**

Em caso de superdose significativa aguda, deve-se proceder ao esvaziamento gástrico por meio de lavagem gástrica ou de indução da êmese. 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%.

## **ARMAZENAGEM**

**NOOTROPIL comprimidos 800 mg** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

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

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

## **DIZERES LEGAIS**

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

MS 1.1300.0307

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira  
CRF-SP nº 5854

### **Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papais, 413 – Suzano – SP  
CEP 08613-010; C.N.P.J 02.685.377/0008-23  
Indústria Brasileira

Sob licença de:

UCB S.A. Divisão Farmacêutica – Bélgica

IB 271006 b

**Atendimento ao consumidor: 0800-703-0014**

[www.sanofi-aventis.com](http://www.sanofi-aventis.com)

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Número do lote - Data de fabricação - Vencimento: vide cartucho.

### **Bibliografia:**

P.P. De Deyn, De Reuck J, Deberdt W et al: Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Stroke 1997;28:2347-2352.

J. M Orgogozo Piracetam in the treatment of acute stroke. CNS Drugs 1998; (suppl 1):41-49.

W. Huber, Willmes K, Poeck K et al: Piracetam as an adjuvant to language therapy for aphasia: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78:245-250.

M.W. Vernon, Sorkin EM: Piracetam. An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. Drugs and Aging 1991; 1: 17-35.

C. Wilsher, Atkins G, Manfield P: Effects of piracetam on dyslexic's reading ability. J Learning Disabil 1985; 18:19-25.

U. Rosenhall, Deberdt W, Friberg U et al: Piracetam in patients with chronic vertigo: results of a double-blind, placebo-controlled study. Clin Drug Invest 1996; 11:251-260.

C.M.C. Fernandes Samuel J: The use of piracetam in vertigo. S Afr Med J 1985; 68:806-808.

Pan HYM & Ng RP: The effect of Nootropil in a patient on warfarin. Eur J Clin Pharmacol 1983; 24:711. Caso mencione informações sobre este estudo, esta referência entrará na referência da bula.