



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

NOOTROVER

(Piracetam 1g/5ml)

Khuyến cáo:

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

1. Thành phần công thức thuốc: Mỗi ống 5ml chứa:

- Thành phần dược chất: Piracetam 1g
- Thành phần tá dược: Sodium acetate trihydrate, glacial acetic acid và nước cất pha tiêm.

2. Dạng bào chế: Dung dịch tiêm truyền

Mô tả: Dung dịch tiêm truyền trong suốt, không màu.

pH: 5,5-7,0

3. Chỉ định

Chứng rung giật cơ do nguyên nhân vỏ não ở người trưởng thành.

4. Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

Điều trị rung giật cơ do nguyên nhân vỏ não

Bắt đầu liều hàng ngày là 7,2 g, sau đó tăng thêm 4,8 g mỗi 3-4 ngày đến tối đa 24 g, chia làm 2-3 lần. Điều trị với các thuốc trị rung giật cơ khác nên được duy trì ở cùng liều lượng. Tùy theo lợi ích lâm sàng đạt được, nên giảm liều của những thuốc này, nếu có thể. Phải xác định liều cho từng bệnh nhân bằng cách thử điều trị.

Một khi đã bắt đầu, nên tiếp tục điều trị bằng piracetam chừng nào bệnh não căn nguyên vẫn còn tồn tại.

Ở những bệnh nhân có một cơn cấp tính, bệnh có thể tiến triển tốt tự nhiên sau một khoảng thời gian và do đó cứ mỗi 6 tháng nên thử giảm liều hoặc ngưng điều trị. Nên giảm 1,2 g piracetam mỗi 2 ngày (mỗi 3 hoặc 4 ngày trong trường hợp có hội chứng Lance – Adams) nhằm phòng ngừa khả năng co giật do ngưng thuốc hoặc tái phát đột ngột.

Người cao tuổi

Nên chỉnh liều ở người cao tuổi có tổn thương chức năng thận (xem **Cảnh báo và Thận trọng, Bệnh nhân suy thận** bên dưới).

Khi điều trị dài hạn ở người cao tuổi, cần đánh giá thường xuyên độ thanh thải creatinin để chỉnh liều phù hợp khi cần thiết.

Bệnh nhân suy thận

Liều dùng hàng ngày được tính cho từng bệnh nhân theo chức năng thận. Xin tham khảo bảng dưới đây và chỉnh liều theo chỉ dẫn. Để dùng bảng liều này, cần ước lượng độ thanh thải creatinin của bệnh nhân (Clcr) tính theo ml/phút. Có thể ước lượng độ thanh thải creatinin (ml/phút) từ creatinin huyết thanh (mg/dl) qua công thức sau:

$$Clcr = \frac{[140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{cân nặng (kg)} \times 0,85 \text{ (đối với nữ)}}{72 \times \text{creatinin huyết thanh } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)}$$



Nhóm	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều và số lần dùng
Bình thường	> 80	Liều thường dùng hàng ngày, chia 2-4 lần.
Nhẹ	50-79	2/3 liều thường dùng hàng ngày, chia 2-3 lần
Trung bình	30-49	1/3 liều thường dùng hàng ngày, chia 2 lần
Nặng	< 30	Chống chỉ định
Bệnh thận giai đoạn cuối		Chống chỉ định

Bệnh nhân suy gan

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân chỉ có suy gan. Khuyến cáo chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy gan và suy thận (xem chỉnh liều cho Bệnh nhân suy thận ở trên).

Cách dùng

Khi cần dùng đường tiêm truyền (như trường hợp khó nuốt, hôn mê), piracetam có thể được dùng theo đường tĩnh mạch ở cùng mức liều hàng ngày khuyến cáo.

Trong trường hợp dùng piracetam đường tiêm truyền, trước tiên bác sĩ kê đơn xác định liều dùng piracetam thích hợp. Liều này sẽ xác định lượng dung dịch thuốc cần tiêm. Trong nhiều trường hợp, lượng dung dịch thuốc cần tiêm sẽ vượt quá 1 ống thuốc tiêm và ít khi là một số nhân lên chính xác của số lượng ống thuốc tiêm có sẵn. Ví dụ, trong trường hợp cần dùng liều tiêm truyền 2,4 g piracetam, lượng dung dịch tiêm piracetam cần dùng là 12 ml. Khi đó nhân viên y tế cần rút vào xylanh 2 ống thuốc tiêm 5 ml và thêm 2 ml của ống thứ 3.

Dung dịch thuốc tiêm sẽ được tiêm đường tĩnh mạch trong vài phút. Hoặc truyền liên tục liều hàng ngày khuyến cáo trong 24 giờ

Đường dùng

Dùng đường tĩnh mạch.

5. Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng piracetam trong các trường hợp:

- quá mẫn với piracetam, các dẫn xuất khác của pyrrolidone hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- bệnh thận nặng hoặc giai đoạn cuối
- xuất huyết não.
- bệnh nhân bị chứng múa giật Huntington (Huntington's Chorea)

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Tác động trên kết tập tiểu cầu

Do tác động của piracetam trên kết tập tiểu cầu, khuyến cáo thận trọng ở bệnh nhân xuất huyết nặng, bệnh nhân có nguy cơ chảy máu như loét đường tiêu hóa, bệnh nhân rối loạn cầm máu tiềm tàng, bệnh nhân có tiền sử tai biến mạch máu não do xuất huyết, bệnh nhân cần tiến hành đại phẫu kể cả phẫu thuật nha khoa và bệnh nhân sử dụng thuốc chống đông máu hoặc chống kết tập tiểu cầu bao gồm cả aspirin liều thấp.

Suy thận



Piracetam được thải trừ qua thận, do đó nên thận trọng trong trường hợp suy thận (xem *Liều lượng và cách dùng*).

Người cao tuổi

Khi điều trị dài hạn ở người cao tuổi, cần đánh giá thường xuyên độ thanh thải creatinin để chỉnh liều phù hợp khi cần thiết (xem *Liều lượng và cách dùng*).

Ngưng thuốc

Nên tránh ngưng điều trị đột ngột vì có thể gây cơn giật cơ hoặc cơn co giật toàn thể hóa ở một số bệnh nhân có chứng giật cơ.

Sự xuất hiện các tác dụng không mong muốn như nhịp tim nhanh, khó chịu, tăng huyết áp, đau thắt ngực dường như có liên quan đến tốc độ dùng thuốc. Sự xuất hiện của các dấu hiệu như vậy sẽ dẫn đến việc giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Phải chuyển sang dạng uống (hỗn dịch uống) càng sớm càng tốt do các tác dụng phụ liên quan đến đường dùng (phản ứng tại chỗ và viêm tĩnh mạch ở mức độ truyền).

Nên ngừng điều trị dần dần, ví dụ giảm từng bước 1,2 g mỗi 2 đến 4 ngày, để tránh hiện tượng rung giật cơ tái phát và nguy cơ co giật.

Tá dược Natri: Thuốc chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri mỗi ống, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Không nên dùng piracetam trong khi mang thai trừ khi thật cần thiết, khi lợi ích vượt trội nguy cơ và tình trạng lâm sàng của thai phụ yêu cầu phải điều trị bằng piracetam. Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng piracetam ở thai phụ. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi hay bào thai, sự sinh nở hay phát triển sau khi sinh. Piracetam qua được hàng rào nhau thai. Nồng độ thuốc ở trẻ sơ sinh khoảng 70% đến 90% nồng độ thuốc ở mẹ.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Không nên sử dụng piracetam trong khi đang cho con bú hoặc không cho con bú trong khi điều trị bằng piracetam. Nên tính đến lợi ích của việc cho trẻ bú sữa mẹ và lợi ích của điều trị đối với mẹ khi quyết định không cho con bú hoặc không sử dụng piracetam. Piracetam được tiết vào sữa mẹ.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng piracetam không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột đực hoặc chuột cái. Không có dữ liệu lâm sàng về tác động của piracetam lên khả năng sinh sản.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Với các tác dụng bất lợi được quan sát thấy sau khi sử dụng, thuốc có thể có ảnh hưởng lên việc lái xe và vận hành máy móc, và điều này nên được lưu ý.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác dược động học

Tương tác thuốc có khả năng dẫn đến những thay đổi về dược động học của piracetam được dự đoán là thấp vì khoảng 90% liều piracetam thải trừ trong nước tiểu ở dạng không đổi. Trong



phòng thí nghiệm (*in vitro*), piracetam không ức chế các dạng đồng phân của cytochrom P450 ở gan người CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 4A9/11 ở các nồng độ 142, 426 và 1422 $\mu\text{g/ml}$. Ở nồng độ 1422 $\mu\text{g/ml}$, quan sát thấy tác động ức chế nhẹ lên CYP 2A6 (21%) và 3A4/5 (11%). Tuy nhiên, các giá trị K_i để ức chế hai dạng đồng phân CYP này là tốt khi nồng độ vượt quá 1422 $\mu\text{g/ml}$.

Do đó, tương tác chuyển hóa của piracetam với những thuốc khác gần như không có.

Các hormon tuyến giáp

Lú lẫn, dễ kích thích và rối loạn giấc ngủ đã được báo cáo khi dùng đồng thời với các chiết xuất của tuyến giáp (T3+T4).

Acenocoumarol

Trong 1 nghiên cứu mù đơn đã được công bố ở bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch tái phát nặng, piracetam liều 9,6 g/ngày không làm thay đổi liều acenocoumarol cần thiết để đạt INR 2,5 đến 3,5 nhưng so với tác dụng của acenocoumarol dùng đơn độc, việc bổ sung piracetam 9,6 g/ngày làm giảm đáng kể kết tập tiểu cầu, phóng thích β -thromboglobulin, nồng độ fibrinogen và các yếu tố von Willebrand (VIII:C; VIII: vW: Ag; VIII : vW : RCo), độ nhớt của máu toàn phần và huyết tương.

Các thuốc chống động kinh

Liều hàng ngày 20 g piracetam trong 4 tuần không làm thay đổi nồng độ đỉnh và nồng độ đáy trong huyết thanh của các thuốc chống động kinh (carbamazepin, phenytoin, phenobarbiton, valproat) ở bệnh nhân bị bệnh động kinh đang dùng các liều ổn định.

Rượu

Việc uống rượu cùng lúc không ảnh hưởng đến nồng độ piracetam trong huyết thanh và nồng độ rượu không bị thay đổi bởi một liều uống piracetam 1,6 g.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng và sau khi lưu hành thuốc

Các nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược hoặc nghiên cứu dược lý lâm sàng, trong đó đã có số liệu về tính an toàn, bao gồm hơn 3000 đối tượng dùng piracetam, không phân biệt chỉ định điều trị, dạng bào chế, liều dùng hàng ngày hoặc đặc điểm của dân số nghiên cứu. Các tác dụng không mong muốn được xếp loại theo tần suất sử dụng quy ước sau:

Rất phổ biến $\geq 1/10$

Thường gặp $\geq 1/100$ đến $< 1/10$

Ít gặp $\geq 1/1000$ đến $< 1/100$

Hiếm gặp $\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$

Rất hiếm gặp $< 1/10000$

Không rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có)

Rối loạn máu và hệ bạch huyết



Không rõ tần suất: rối loạn chảy máu.

Rối loạn hệ miễn dịch

Không rõ tần suất: phản ứng dạng phản vệ, quá mẫn

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: bồn chồn

Ít gặp: trầm cảm

Không rõ tần suất: kích động, lo lắng, lú lẫn, ảo giác

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: chứng tăng động

Ít gặp: bồn chồn

Không rõ tần suất: mất điều hòa vận động, rối loạn thăng bằng, động kinh nặng thêm, nhức đầu, mất ngủ, buồn ngủ

Rối loạn tai và mê đạo

Không rõ tần suất: chóng mặt

Rối loạn mạch máu

Hiếm gặp: viêm tĩnh mạch huyết khối, hạ huyết áp

Rối loạn tiêu hoá

Không rõ tần suất: đau bụng, đau vùng bụng trên, tiêu chảy, buồn nôn, nôn

Rối loạn da và mô dưới da.

Không rõ tần suất: phù mạch thần kinh, viêm da, ngứa, nổi mề đay

Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc

Ít gặp: suy nhược

Hiếm gặp: sốt, đau tại chỗ tiêm

Khác

Thường gặp: tăng cân

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. Quá liều và cách xử trí

Quá liều

Không có thêm các phản ứng bất lợi đặc trưng liên quan đến quá liều được báo cáo với piracetam.

Trường hợp quá liều cao nhất được báo cáo là uống piracetam liều 75 g, xuất hiện tiêu chảy có máu kèm đau bụng, rất có thể liên quan đến hàm lượng sorbitol rất cao trong thành phần của thuốc.

Cách xử trí

Trong trường hợp quá liều đáng kể, cấp tính, có thể làm trống dạ dày bằng cách dùng thuốc gây nôn.

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều piracetam. Điều trị quá liều chủ yếu điều trị triệu chứng và có thể bao gồm thẩm tách máu. Hiệu suất của máy thẩm tách là 50 đến 60% đối với piracetam.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Nhóm thuốc kích thích thần kinh khác và nhóm thuốc hưng trí (nootropic).

Mã ATC: N06BX03

Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng làm cơ sở cho tác dụng điều trị chưa được biết rõ.



Tác dụng dược lực học

Ở động vật, trong các điều kiện khác với mục đích sử dụng chữa bệnh, đặc biệt ở liều lượng hoặc nồng độ thường cao, các tác dụng dược lý sau đây đã được quan sát thấy:

- Cải thiện sự dẫn truyền thần kinh GABAergic, cholinergic và glutamatergic,
- Tạo điều kiện thuận lợi cho việc học tập và tốc độ xử lý thông tin trong và ngoài bán cầu.

13. Đặc tính dược động học

Đặc điểm dược động học của piracetam có tính chất tuyến tính và không phụ thuộc vào thời gian với sự khác biệt nhỏ giữa các cá thể trên một khoảng liều dùng rộng. Điều này là nhất quán với tính thấm qua màng cao, tính hòa tan cao và sự chuyển hoá tối thiểu của piracetam. Thời gian bán thải trong huyết tương của piracetam là 5 giờ. Thời gian bán hủy là tương đương giữa người lớn khỏe mạnh và người bệnh. Thời gian bán thải tăng ở người cao tuổi (chủ yếu do giảm thanh thải qua thận) và ở đối tượng bị suy thận. Các nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 3 ngày dùng thuốc.

Phân bố

Piracetam không gắn kết protein huyết tương và có thể tích phân bố xấp xỉ 0,6 l/kg. Piracetam qua được hàng rào máu não vì đã tìm thấy thuốc trong dịch não tủy sau khi dùng đường tĩnh mạch. Tại dịch não tủy, thời gian đạt nồng độ đỉnh là 5 giờ sau dùng thuốc và thời gian bán thải khoảng 8,5 giờ. Ở động vật, nồng độ piracetam đạt được cao nhất ở não là tại vỏ não (thùy trán, thùy đỉnh và thùy chẩm), tại vỏ tiểu não và các hạch nền. Piracetam khuếch tán đến tất cả các mô ngoại trừ mô mỡ, qua được hàng rào nhau thai và thấm vào màng tế bào hồng cầu được phân lập.

Chuyển hóa

Không rõ piracetam có chuyển hóa trong cơ thể người hay không. Việc không chuyển hóa này được chứng minh bởi thời gian bán thải của thuốc trong huyết tương kéo dài ở bệnh nhân vô niệu và thuốc gốc tìm thấy nhiều trong nước tiểu.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương của piracetam ở người lớn khoảng 5 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc sau khi uống. Thanh thải biểu kiến toàn phần là 80-90 ml/phút. Con đường thải trừ chính là qua nước tiểu, chiếm 80-100% liều dùng. Piracetam được thải trừ qua lọc cầu thận.

Tính tuyến tính

Dược động học của piracetam tuyến tính trong khoảng liều 0,8 g - 12 g. Các biến số dược động học như thời gian bán hủy và thanh thải không thay đổi theo liều dùng và khoảng thời gian điều trị.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Không có nghiên cứu dược động học chính thức được tiến hành ở trẻ em.

Người cao tuổi

Ở người cao tuổi, thời gian bán thải của piracetam tăng do suy giảm chức năng thận (xem phần "Liều lượng và cách dùng").

Suy thận



Sự thải trừ piracetam tương quan với độ thanh thải creatinin. Do đó, khuyến cáo điều chỉnh liều piracetam dùng hàng ngày dựa trên thanh thải creatinin ở bệnh nhân suy thận (xem phần “Liều lượng và cách dùng”). Ở đối tượng suy thận giai đoạn cuối có vô niệu, thời gian bán thải piracetam tăng lên đến 59 giờ. Hiệu suất thẩm tách piracetam là 50-60% trong một đợt thẩm tách diễn hình 4 giờ.

Suy gan

Ảnh hưởng của suy gan lên được động học của piracetam chưa được đánh giá. Vì 80 – 100% liều dùng được bài tiết vào nước tiểu ở dạng không đổi, nên suy gan đơn thuần được dự đoán không ảnh hưởng đáng kể lên thải trừ piracetam.

Các đối tượng khác

Giới tính

Trong một nghiên cứu tương đương sinh học so sánh các dạng thuốc ở liều 2,4 g, C_{max} và AUC ở phụ nữ (N=6) cao hơn khoảng 30% so với nam (N=6). Tuy nhiên, thanh thải đã điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể ở hai giới thì tương đương.

Chủng tộc

Những nghiên cứu dược động học chính thức về ảnh hưởng của chủng tộc chưa được tiến hành. Tuy nhiên, nghiên cứu chéo so sánh giữa người da trắng và người Châu Á cho thấy dược động học của piracetam giữa 2 chủng tộc này là tương đương. Vì piracetam chủ yếu thải trừ qua thận và không có sự khác biệt quan trọng về thanh thải creatinin liên quan đến chủng tộc, nên không dự đoán là có sự khác biệt về dược động học của thuốc liên quan đến chủng tộc.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy piracetam có khả năng độc tính thấp. Dùng đường tĩnh mạch tới liều 1 g/kg/ngày ở chó không gây ra độc tính.

Các nghiên cứu về độc tính khi dùng liều lặp lại ở chó qua đường uống cho thấy không có tác dụng có hại nào ở liều 10 g/kg/ngày.

Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã cho thấy thuốc không có khả năng gây độc tính gen và sinh ung thư.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 12 ống x 5ml

15. Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C.

16. Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

OSEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Akbaba Mahallesi Maraş Caddesi No:52 Beykoz / İstanbul, Thổ Nhĩ Kỳ.

19. Số đăng ký:

