

# 諾多必 膜衣錠 1200 毫克

## NOOTROPIL film-coated tablets 1200mg

衛署藥輸字第 021165 號

### 定性與定量組成

每錠含主成分 Piracetam 1200 毫克。  
賦形劑成分，參閱“賦形劑”

### 劑型

Nootropil 1200 毫克膜衣錠：白色橢圓形膜衣錠，一面刻有平分線刻痕，刻痕上下刻有 N 字樣；另一面則只刻平分線刻痕。

### 臨床資訊

#### 【適應症】

1. 腦血管障礙及老化所引起的智力障礙可能有效。
2. 皮質性陣發性抽搐之輔助療法。

#### 【劑量與用法】

本藥須由醫師處方使用。

Piracetam 可與食物或不與食物一起服用。服用時以水伴服吞入。

醫師會依照各適應症及療程階段的不同而酌情使用。建議劑量如下(以體重 70 公斤的成年男子為標準)：

1. 治療腦血管障礙及老化所引起的智力障礙：長期治療時的每日劑量為 1.2 至 2.4 公克。在治療初期，每日劑量最高可達 4.8 公克。
2. 治療皮質性陣發性抽搐：  
由醫師視病人的個別情況而酌量給與。起始劑量為每天 7.2 公克，每三至四天增加 4.8 公克/天；最高增至每天 24 公克，分二到三次給藥。  
當本藥與其它抗陣發性抽搐藥物合併使用時，必須維持其原劑量。再視臨床所得之結果，降低其它配合用藥的劑量。  
開始以 piracetam 治療後，必須持續服用直到症狀解除。一般療程約為六個月，當欲減低劑量或停止治療時，為了避免突然復發，必須漸減 piracetam 的劑量，以每兩天減少 1.2 公克的速度為之。

#### 老年病人的劑量調整

腎臟機能不全的老年病人應依下表調整劑量。對於長期使用的老年病人，必須定期檢測肌氨酸酐清除率(creatinine clearance)，據以調整劑量。

#### 腎功能不全病人

Piracetam 禁用於嚴重腎功能不全者(肌氨酸酐清除率 < 20 ml/min) (參閱“禁忌症”、“警語及注意事項”)。

此類病人的服藥間隔應視其腎功能的狀況而做調整(如下表)。在參考下表所列之建議劑量前，必須先測得病人的肌氨酸酐清除率(creatinine clearance, CLcr)。而 CLcr 可由 serum creatinine (mg/dl) 以下列公式求得：

$$Cl\ cr = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ for women})$$

腎功能狀況	Creatinine Clearance (ml/min)	劑量、服用間隔
正常	≥ 80	正常劑量，每日分二到四次服用
輕度	50-79	正常劑量的 2/3，每日分二到三次服用
中度	30-49	正常劑量的 1/3，每日分二次服用
嚴重	20-29	正常劑量的 1/6，每日一次
	< 20	禁用
腎疾末期	-	禁用

#### 肝功能不全病人

毋須調整劑量。但若同時具肝功能不全及腎功能不全，則依照上表(腎功能不全)調整劑量。

#### 【禁忌症】

Piracetam 禁用於：

- 對 piracetam 過敏，對其他 pyrrolidone 衍生物過敏，或對本藥中任何賦形劑過敏的病人。
- 嚴重腎功能不全(腎臟肌酸酐廓清率低於每分鐘 20 毫升)病人。
- 腦內出血病人。
- Piracetam 禁用於亨丁頓舞蹈症病人，會惡化非自主性動作。

#### 【警語及注意事項】

對血小板凝集作用的影響

因 piracetam 抗血小板凝集的作用(參閱藥效學特性)，因此對於嚴重出血的病人、具出血風險(如胃腸潰瘍)的病人、有止血障礙的病人、具出血性腦中風病史者、準備接受大型手術(包括牙科手術)的病人，以及正在服用抗凝血劑或血小板凝集抑制劑(包含低劑量 acetylsalicylic acid)的病人需特別注意。

腎功能不全

Piracetam 係透過腎臟排除，因此，對腎功能不全的病人應謹慎用藥(參閱劑量)。

老年病人

對於長期治療的老年病人，必須定期檢測肌氨酸酐清除率，據此進行適當的劑量調整。

停藥

應避免驟然停藥，因為可能會誘使某些陣發性抽搐病人發生陣發性或全身性抽搐發作。

鐮狀細胞血管阻塞危象

對鐮狀細胞疾病病人，低於 160 毫克/公斤/日的劑量或服藥不規律可能會導致危象復發。

賦形劑：

- 鈉：

Piracetam 1200毫克膜衣錠：每24公克的piracetam約含2毫莫耳(約46毫克)的鈉離子。針對鈉含量飲食控制的病人，需特別注意。

### 【藥物交互作用】

藥物動力學交互作用

由於約有90%的piracetam藥量以原型藥物的形式排泄到尿液中，故可預期因藥物交互作用引起piracetam藥物動力學變化的可能性極低。

生體外的研究證實，piracetam在濃度為142、426及1422 µg/ml之下，不會抑制人類肝臟酵素cytochrome P<sub>450</sub> CYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及4A9/11亞型。

當Piracetam濃度為1422 µg/ml時，觀察到其對於CYP 2A6與3A4/5會有輕微的抑制效果(分別為21%與11%)，但若要達到抑制這兩種CYP亞型的Ki值，使用濃度可能會超過1422 µg/ml。因此，不太可能會發生piracetam與其他藥物的代謝交互作用。

甲狀腺激素

有案例顯示同時併用piracetam及thyroid抽取物(T3+T4)時，發生紊亂、刺激及睡眠障礙的現象。

Acenocoumarol

一項已發表的針對嚴重復發性靜脈血栓症病人所進行的單盲研究顯示，piracetam 9.6克/日並不會改變達到INR 2.5至3.5之效果所需要的acenocoumarol劑量，但和單獨使用acenocoumarol的結果相比較，添加piracetam 9.6克/日會使血小板凝集作用、β-血小板球蛋白釋出作用、纖維蛋白原與von Willebrand氏因子(VIII: C; VIII: vW: Ag; VIII: vW: RCo)的濃度、以及全血和血漿的黏度明顯降低。

抗癲癇藥物

針對已接受穩定癲癇藥物治療的癲癇病人，連續四週給予每日劑量20公克的piracetam，不會影響抗癲癇藥物(carbamazepine, phenytoin, phenobarbitone, valproate)的血清最高與最低濃度。

酒精

併服酒精不會影響piracetam在體內的血清濃度；口服1.6公克的piracetam也不會影響酒精的血清濃度。

### 【懷孕與授乳】

生育力

目前並無任何相關的資料。

懷孕

懷孕期間不應使用piracetam，除非有明確的需要，亦即治療的效益超越風險，且懷孕母親的臨床症狀必須使用piracetam治療。

迄今並無孕婦使用piracetam的臨床資料。動物試驗顯示piracetam並不會對懷孕者、生長中的胚胎，及出生後的胎兒造成直接或間接的傷害。

Piracetam會通過胎盤。新生兒體內的藥品濃度約為母體的70-90%。

授乳

Piracetam會滲入乳汁，授乳期間不應使用本藥，或是在使用piracetam治療期間應停止授乳。應衡量餵哺母乳對嬰兒的效益，以及治療對婦女的效益，然後據以決定要停止授乳還是停止使用piracetam治療。

### 【進行需要判斷、運動或認知技巧之活動的能力】

從投予本藥後所觀察到的不良反應來看，是有可能會影響駕駛及操作機械的能力，須特別注意。

### 【不良反應】

臨床試驗與上市後監視的資料

由雙盲安慰劑對照性的臨床或藥理臨床試驗所得量化之安全性數據(取自1997年六月的UCB Documentation Data Bank)，共納入超過3000個不論其適應症、劑型、每日藥物劑量、藥物治療或族群特性均接受piracetam治療的受試者。

下列不良反應乃依MedDRA身體系統器官分類(system organ class)及頻率來表示。

頻率的定義如下：

極常見 ≥1/10；常見 ≥1/100至<1/10；少見 ≥1/1000至<1/100；罕見 ≥1/10000至<1/1000；極罕見 <1/10000；不明(無法依據現有的資料進行估算)。

血液與淋巴系統疾患

不明：出血性疾病

免疫系統疾患

不明：類過敏性反應、過敏

精神疾患

常見：神經緊張

少見：抑鬱

不明：激動、焦慮、意識紊亂、幻覺

神經系統疾患

常見：運動機能亢進

少見：嗜睡

不明：運動失調、平衡失調、癲癇、頭痛、失眠

耳朵及內耳疾患

不明：眩暈

血管疾患

罕見：血栓性靜脈炎(僅注射配方)、低血壓(僅注射配方)

胃腸道疾患

不明：腹痛、上腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐

皮膚及皮下組織疾患

不明：血管性水腫、皮膚炎、搔癢、蕁麻疹

全身性疾患與投藥部位症狀

不明：無力

罕見：發燒(僅注射配方)、注射部位疼痛(僅注射配方)

檢查發現

常見：體重增加

### 【過量】

#### 徵狀

Piracetam目前並無其他與過量明確相關之不良事件的報告。

Piracetam的最高過量記錄為口服75克，該病例隨後發生出血性腹瀉及腹痛，這極可能是由於所使用的配方中含有極大量之sorbitol的緣故。

#### 處置

Piracetam並無特殊解毒劑，應針對徵狀處置或進行血液透析(hemodialysis)，其有效排除率為50-60%。

應依照臨床必要的治療或國內毒藥物諮詢中心的建議做進一步的處置。

## 臨床藥理學

### 【藥效學】

藥理分類：精神興奮劑、ADHD治療用藥與nootropics。ATC代碼：N06B X03。

#### 作用機制

數據顯示piracetam藥物的基本作用機制不具細胞及器官特異性。Piracetam是以劑量依存(dose dependent)的模式與磷脂細胞膜上的極性基團進行結合，藉由形成流動藥物-磷脂質複合體(drug-phospholipid complexes)的特性，誘導細胞膜層狀結構恢復。此舉使得細胞膜穩定度改善，令細胞膜能與穿膜蛋白維持或恢復成原三維結構或能摺疊成可執行功能之結構。

Piracetam會對神經與血管方面造成影響。

#### 藥效學作用

##### 神經方面的影響

在神經方面，piracetam藉由不同方式執行其對細胞膜的作用。在動物身上，piracetam主要是藉由調控突觸後的受器密度及活性來提升各種類型的神經傳導。在動物及人體內會直接加強認知過程的功能，這些功能包括學習、記憶、注意力與意識等，對於正常或是認知能力不足的個體，不會產生鎮靜或是精神刺激性作用。當動物或是人體受到各種腦部損傷如缺氧、中毒及電擊治療後，piracetam能夠保護並恢復其認知能力，並能防止因缺氧造成的腦功能變化及表現(以腦電波圖及心理評估來判定)。

##### 血管方面的影響

Piracetam會對血小板、紅血球及血管壁產生促進出血的作用，包括提高紅血球的變形能力、降低血小板的凝集作用、降低紅血球對血管壁的黏附力、以及減少毛細血管痙攣的現象。

##### 對紅血球的影響

對鎌狀細胞貧血症的病人，piracetam可增進紅血球細胞膜的變形能力、降低血液黏度、以及防止形成錢串樣紅血球串聯(rouleaux)。

##### 對血小板的影響

針對健康志願者及出現雷諾氏現象之病人所進行的開放性研究顯示，和治療前的檢測值相比較，將piracetam的劑量逐步提高至12克會伴隨出現具劑量依賴性的血小板功能降低的現象(ADP、膠原、腎上腺素及β TG釋出所誘發之凝集作用的檢測結果)，但血小板計數並無明顯改變。在這些研究中，piracetam會延長出血時間。

##### 對血管的影響

動物研究顯示，piracetam會抑制血管痙攣作用，並拮抗各種致痙攣藥物的作用。Piracetam並不具血管擴張作用，也不會影響回送心臟血流，造成較低或無再灌注(reflow)現象、或低血壓作用。

在健康志願者中，piracetam可降低RBCs對血管內皮的黏附力，也會對健康內皮中的前列環素合成作用產生直接的刺激作用。

##### 對凝血因子的影響

在健康志願者中，和治療前的檢測值相比較，劑量高達9.6克的piracetam會使血漿中的纖維蛋白原與von Willebrand氏因子(VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW)的濃度降低30%至40%，並會延長出血時間。

在出現原發性與續發性雷諾氏現象的病人中，和治療前的檢測值相比較，piracetam 8克/日在6個月期間會使血漿中的纖維蛋白原與von Willebrand氏因子(VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW (RCF))的濃度降低30%至40%，會使血漿黏度降低，並會延長出血時間。

### 【藥物動力學】

Piracetam在大範圍的藥物劑量內，呈現個體間差異性低之線性與不受時間影響的特性，此與piracetam的高滲透性、高溶解度、及低代謝作用具一致性。Piracetam的血漿半衰期為5小時，不管在成人志願者或病人身上都有相似的結果，但本藥的半衰期在老年病人(主要因為腎清除率受損之故)及腎功能不全病人則有延長的現象。服藥後三天可達血漿濃度的穩定狀態。

#### ◎吸收

Piracetam經口服後，可被迅速及大量的吸收。禁食的受試者在服藥一小時後，可達最高血漿濃度。Piracetam口服製劑的絕對生體可用率幾乎為100%。併服食物不會影響本藥的吸收程度，但是會降低本藥達體內最高濃度值(C<sub>max</sub>)約17%，及增加藥物達最高濃度所需時間(T<sub>max</sub>)約1~1.5小時。口服單一治療劑量3.2公克及重複給予治療劑量(每天兩次，每次3.2公克)，血漿最高濃度分別為84 µg/ml及115 µg/ml。

#### ◎分佈

Piracetam不會與血漿蛋白質結合，其在體內分佈體積約為0.6 l/kg。Piracetam可以通過血腦障壁，接受靜脈注射之後可在腦脊液中測得其存在。服藥後，本藥在腦脊液中達最高濃度所需時間(T<sub>max</sub>)約為5小時，藥物半衰期約8.5小時。在動物身上，piracetam在大腦皮質(額葉、頂葉、枕葉)、小腦皮質及底神經節可測得藥物的最高濃度。Piracetam除了脂肪組織之外亦會散佈到所有的組織，可穿過胎盤屏障，並能穿透紅血球的細胞膜。

#### ◎代謝

Piracetam已知不會被人體所代謝。此結果可由無尿症病人其藥物血漿半衰期的延長，及尿液中可得高回收率的原化合物得到證實。

#### ◎**排泄**

成人在接受靜脈注射或口服藥物之後，piracetam的血漿半衰期約為5小時。擬似身體總清除率為80-90 ml/min。本藥主要排泄途徑為經由尿液排泄，約有80~100%的給藥劑量可藉由腎絲球過濾被排泄到尿液中。

#### ◎**線性範圍**

Piracetam的藥物動力學呈線性特性，劑量範圍落在0.8~12公克。相對於藥物劑量及治療期間，藥物動力學的變數如半衰期和清除率並無變化。

#### ◎**特殊病人族群**

兒童

目前並無針對兒童之正式的藥物動力學研究。

老年人

Piracetam在老年病人體內的半衰期延長，延長的原因可能與此族群腎臟功能降低有關(參閱“劑量與用法”)。

腎功能不全病人

Piracetam的清除率與肌氨酸酐清除率相關。因此針對腎功能不全病人，建議應依其肌氨酸酐清除率來調整劑量(參閱“劑量與用法”)。針對腎疾末期之無尿症病人，piracetam在體內的半衰期延長達59小時。在一般標準4小時的洗腎期間，可移除部分piracetam的量達50到60%。

肝功能不全病人

肝功能不全病人對於piracetam的藥物動力學影響至今尚未被評估。因約有80~100%的給藥劑量是以原型藥物的形式排泄到尿液中，僅只有肝功能障礙並不會影響piracetam的排泄。

#### ◎**其他病人特性**

性別

在2.4公克的劑量下，比較藥物劑型的生物相等性研究，女性(N=6)的藥物體內最高濃度(C<sub>max</sub>)及曲線下面積(AUC)約比男性(N=6)高出30%，但依體重調整後的藥物清除率在兩者呈相似的結果。

種族

目前尚未有正式的種族對於藥物動力學影響的研究。針對高加索人及亞洲人的交叉研究比較，證實此兩種人種具有相似的藥物動力學結果。由於piracetam主要經由腎臟進行排泄，且此兩種人種的肌氨酸酐清除率並無差異性，因此不太可能發生因人種因素而引起的藥物動力學差異。

#### **臨床研究**

參閱藥效學作用

#### **非臨床資訊**

臨床前數據顯示piracetam的致毒性低。單一劑量的研究已證實，小鼠、兔子及犬類在口服單一劑量10 g/kg的piracetam並無不可逆之毒性。重複給藥的慢性毒性研究中，對小鼠及兔子分別投予高達4.8 g/kg/day及2.4 g/kg/day的piracetam，不會對目標器官造成毒性。在口服單一劑量Piracetam(劑量由1 g/kg/day增至10 g/kg/day)長達一年的犬類，觀察到有輕微的胃腸道症狀(嘔吐、糞便硬度改變、水分消耗量增加)。類似的研究，在兔子及犬類靜脈注射投予piracetam達4至5週，則不會產生致毒性。生體外及生體內的研究已證實piracetam不會造成基因毒性與致癌性。

#### **藥劑學資訊**

##### **【賦形劑】**

錠核：Polyethylene Glycol 6000、Colloidal silica anhydrous、Magnesium stearate、Sodium croscarmellose

膜衣：\*Opadry OY-S29019

Hydroxypropylmethylcellulose、Polyethylene Glycol 6000

\*Opadry Y-1-7000

Hydroxypropylmethylcellulose、Titanium dioxide、Polyethylene Glycol 400

##### **【不相容性】**

未知

##### **【有效期限】**

有效期限請參閱外盒包裝。

##### **【貯存注意事項】**

請貯存於室溫乾燥處(30°C以下)。

##### **【容器之性質與內容物】**

錠劑：熱成型聚氣乙烯/鋁箔片

##### **【使用及操作說明】**

無特殊需求。

##### **【安定性】**

請於包裝上所標示的有效期限內使用。

##### **【包裝】**

20 錠鋁箔盒裝。

版本編號：NCDS v03

版本日期：25 January 2017

製造廠：UCB PHARMA SA

廠址：CHEMIN DU FORIEST B-1420 BRAINE-L'ALLEUD BELGIUM

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝西路一段六十六號二十四樓

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies

©2017 GSK group of companies or its licensor