

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOOTROVER 1 g/5 mL infüzyonluk çözelti içeren ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL'lik çözelti etkin madde olarak 200 mg ve her bir 5 ml'lik NOOTROVER Ampul etkin madde olarak 1000 mg pirasetam içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat trihidrat 5 mg
Glasiyel asetik asit (pH ayarlayıcı olarak) k.m.
Enjeksiyonluk su

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Erişkinlerde

- Hafıza kaybı, dikkat eksikliği ve araç kullanma yeteneğinin kaybı gibi bulgularla seyreden psiko-organik sendromların semptomatik tedavisi,
- Kortikal kaynaklı miyoklonus tedavisi (tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte),
- Vertigo ve ilişkili denge bozuklukları (vazomotor veya psişik kökenli sersemlikhissi hariç) için endikedir.

Çocuklarda

- 8 yaş ve üzeri çocuklarda konuşma terapisi gibi uygun yaklaşımlar ile birliktedisleksi tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük dozun iki-dört eşit doz halinde alınması önerilir.

Parenteral (damardan) uygulama gerektiği zaman (örn. yutma güçlüğü, bilinç kaybı) NOOTROVER günlük önerilen ile aynı dozda İ.V yoldan uygulanabilir.

Enjektabl ampuller birkaç dakika boyunca İ.V uygulanacaktır.

Aşağıda her bir endikasyonda önerilen günlük dozlar belirtilmiştir:

Psiko-organik sendromların semptomatik tedavisi

Günlük önerilen doz; 2,4 g'dan- 4,8 g'a kadardır ve günlük doz 2 veya 3 eşit doza bölünerek uygulanır.

Kortikal kaynaklı miyoklonus tedavisi

Günlük doza 7,2 g ile başlanmalı, 24 g'lık maksimum doz elde edilinceye dek her üç veya dört günde bir 4,8 g'lık artışlarla 2 veya 3 eşit doza bölünerek uygulama yapılmalıdır.

Tedavide uygulanan diğer anti-miyoklonik ilaçlar aynı dozda verilmeli; elde edilen klinik yarara göre, söz konusu ilaçların dozu, mümkünse, azaltılmalıdır.

NOOTROVER alınmaya bir kez başlandığında, tedaviye asıl serebral hastalık süresince devam edilmelidir.

Akut nöbeti olan hastalarda, zaman içinde kendiliğinden iyileşme görülebilir; dolayısıyla her 6 ayda bir, ilaç dozunu azaltmak veya ilacı kesmek için girişimde bulunulmalıdır.

Bunu yaparken, NOOTROVER dozu, her iki günde bir ani nöks ya da kesilme nöbetlerini önlemek için (Lance Adams sendromunda her üç ya da dört günde bir) 1,2 g azaltılmalıdır.

Vertigo tedavisi

Günlük önerilen doz; 2,4 g- 4,8 g arasındadır ve günlük doz 2 veya 3 eşit doza bölünerek uygulanır.

Konuşma terapisi ile kombine olarak disleksi tedavisi

8 yaş ve üstü çocuklarda ve ergenlerde, günlük önerilen doz yaklaşık 3,2 g'dır ve 2 eşit doza bölünerek uygulanır.

Uygulama şekli:

NOOTROVER intravenöz uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Günlük doz, böbrek fonksiyonuna göre, bireyselleştirilmelidir. Doz, aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde ayarlanmalıdır. Bu doz tablosunu kullanmak için, hastanın kreatinin klerensinin (CLcr), mL/dak. olarak hesaplanması gerekir. Aşağıdaki formül kullanılarak, serum kreatinin (mg/dL) değerinden, mL/dak. olarak CLcr hesaplanabilir:

$$\text{CLcr (mL/dak)} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 - \text{kadınlarda})$$

Grup	Kreatinin klerensi (mL/dak.)	Pozoloji ve sıklık
Normal	> 80	Genel günlük doz, 2 - 4 eşit doza bölünerek
Hafif	50-79	Genel günlük dozun 2/3'ü, 2 veya 3 eşit doza bölünerek
Orta	30-49	Genel günlük dozun 1/3'ü, 2 eşit doza bölünerek
Ağır	< 30	Genel günlük dozun 1/6'sı, 1 tek uygulama
Son Dönem Böbrek Hastalığı	-	Kontrendike

Karaciğer yetmezliği:

Sadece karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekmez. Karaciğer ile böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilir (*bkz., Bölüm 4.2.*).

Pediyatrik popülasyon:

Pirasetam, 8 yaşın altındaki çocuklarda, güvenlilik ve etkinlik ile ilgili yeterli veri bulunmaması sebebiyle kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilir (*bkz., Bölüm 4.2.*). Yaşlı hastaların uzun süreli tedavisinde, gerektiğinde doz ayarlaması yapılabilmesi için kreatinin klerensinin düzenli olarak değerlendirilmesi gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Pirasetam veya diğer pirolidon türevlerine ya da içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Serebral hemorajisi olan hastalarda,
- Son-dönem böbrek hastalığı olanlarda,
- Huntington Koresi hastalığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NOOTROVER'in trombosit agregasyonu üzerindeki etkisi nedeniyle (*bkz., Bölüm 5.1*), ağır kanamalı hastalarda, gastrointestinal ülser hastası gibi kanama riski olan hastalarda, altta yatan hemostaz bozukluğu olan hastalarda, hemorajik inme hikâyesi olan hastalarda, diş ile ilgili cerrahi operasyon dâhil büyük cerrahi girişimli hastalarda ve

düşük doz aspirin dâhil antikoagülan veya trombosit antiagreganı ilaçlar kullanan hastalarda dikkatle kullanılması önerilir.

NOOTROVER böbrekler yoluyla vücuttan atıldığından, böbrek yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır (*bkz., Bölüm 4.2*).

Yaşlıların uzun süreli tedavisinde, gerektiğinde doz ayarlaması yapılabilmesi için kreatinin klerensi düzenli olarak değerlendirilmesi gerekir.

Miyoklonuslu hastalarda tedavinin birden kesilmesi, ani nükse ya da kesilme nöbetlerine yol açabileceğinden, bundan kaçınılmalıdır.

Bu ürün, her 24 g NOOTROVER 'de 1 mmol'den (23 mg) az sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Tiroid ekstreleriyle (T3 + T4) eşzamanlı tedavi sırasında, konfüzyon, irritabilite ve uyku bozukluğu bildirilmiştir.

Yayınlanmış tek-kör bir çalışmada, ağır yineleyen venöz trombozlu hastalarda 9,6 g/gün dozunda pirasetam'ın, INR'yi 2,5'ten 3,5'a çıkarmak için gerekli asenokumarol dozunu değiştirmedeği gösterilmiştir. Ancak tek başına asenokumarolün gösterdiği etkiler ile karşılaştırıldığında; 9,6 g/gün dozunda eklenen pirasetam, trombosit agregasyonunu; P-tromboglobulin salımını; fibrinojen ve von Willebrand faktörlerinin (VIII:C; VIII:vW:Ag; VIII:vW:RCo) düzeylerini ve tam kan ve plazma viskozitesini anlamlı ölçüde düşürmüştür.

Pirasetam farmakokinetiği üzerinde değişikliğe yol açan ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olması beklenir çünkü pirasetam dozunun yaklaşık % 90'ı değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır.

In vitro, 142, 426 ve 1422 µg/mL konsantrasyonlardaki pirasetam, insan karaciğer sitokrom P450 CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 4A9/11 izoformlarını inhibe etmez.

Pirasetam'ın 1422 µg/mL konsantrasyonda, CYP 2A6 (%21) ve 3A4/5 üzerinde minör inhibe edici etkileri gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, bu iki CYP izoformunun inhibisyonu için Ki değerleri, 1422 µg/mL'nin muhtemelen çok üzerindedir. Bu nedenle, NOOTROVER'in diğer ilaçlarla metabolik etkileşimi beklenmez.

4 hafta boyunca günlük 20 g dozda alınan pirasetam, epilepsi hastalarında sabit dozlarda alınan antiepileptik ilaçların (karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, sodyum valproat)

doruk ve taban serum düzeylerini deęiřtirmemiřtir.

Eşzamanlı alkol kullanımı, pirasetam serum düzeyleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiş, 1,6 g oral dozda uygulanan pirasetam da alkol düzeylerini değiştirmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

NOOTROVER için, oral kontraseptiflerle tanımlanmış bir etkileşim verisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

NOOTROVER'in hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Pirasetam plasenta bariyerini geçer. Yeni doğanda ilaç düzeyleri maternal düzeylerin yaklaşık %70-%90'ı arasındadır.

NOOTROVER hamilelikte çok gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Yalnızca annenin klinik açıdan durumu Pirasetam ile tedavi edilmesini gerektiriyor ise ve Pirasetam'ın anne açısından faydası, söz konusu riskinden daha fazla ise uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

NOOTROVER anne sütüne geçer; dolayısıyla emzirme sırasında kullanımından kaçınılmalı ya da tedavi sırasında emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneęi / Fertilite

Hayvan çalışmaları; hamilelik, embriyo/fetus gelişimi, doğum ya da post-natal gelişim açılarından doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlaç alımıyla gözlemlenen istenmeyen etkiler değerlendirildiğinde, NOOTROVER 'in araç ve makine kullanımına etkisi olasıdır ve bu durum ilacı kullanırken dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkiler MedDRA Sistem Organ Sınıfı'na göre ve sıklık gruplandırılması aşağıda belirtildiği şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Klinik çalışmalar

Güvenlik verileri mevcut çift-kör, plasebo-kontrollü, klinik veya farmakoklinik çalışmalar (Haziran 1997'de UCB Dokümantasyon Veri Bankasından elde edilmiş); endikasyon, dozaj formu, günlük doz veya popülasyon özelliklerinden bağımsız olarak pisetam alan 3000'den fazla deneği kapsar.

Advers olaylar WHO Sistem Organ Sınıfına göre gruplandırıldığında, aşağıda sıralanan sınıflar, pisetam ile tedavide istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda görülmüştür:

- Psikiyatrik hastalıklar
- Santral ve periferik sinir sistemi hastalıkları
- Metabolizma ve beslenme hastalıkları
- Tüm vücutta görülen genel bozukluklar

Aşağıdaki advers olaylar, plaseboya kıyasla pisetam ile istatistiksel olarak anlamlı, daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir. Plaseboya (n=2850) karşı (n=3017) ile tedavi edilen hastalar için sıklık değerleri aşağıda verilmiştir.

WHO Sistem Organ Sınıfı	Yaygın (> %1, < %10)	Yaygın Olmayan (> %0.1, < %1)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Kilo artışı	
Sinir sistemi hastalıkları	Hiperkinezi	
Psikiyatrik hastalıkları	Sinirlilik	Somnolans Depresyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Asteni

Pazarlama-sonrası deneyim

Pazarlama sonrası deneyimden aşağıda sıralanan advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir (MedDRA Sistem Organ Sınıfları'na göre sıralanmıştır). Veriler, tedavi edilen popülasyonda bu advers ilaç reaksiyonlarının insidansı ile ilgili kestirim yapmak için yetersizdir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Hemorajik bozukluk

Kulak ve iç kulak hastalıklar:

Bilinmiyor: Vertigo

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Karın ağrısı, üst karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktoid reaksiyon, aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Ataksi, denge bozukluğu, epilepsinin şiddetlenmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, somnolans

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Ajitasyon, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, dermatit, kaşıntı, ürtiker.

İntravenöz uygulamanın ardından, seyrek olarak enjeksiyon bölgesinde ağrı, tromboflebit, ateş veya hipotansiyon vakaları bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi***Belirtiler***

Karın ağrısı ile birlikte kanlı diyare olgusu, günlük 75 g pirasetam alınmasıyla meydana gelir ve büyük olasılıkla aşırı yüksek dozda sorbitol (pirasetam içeren şurup içeriğinde yer alan) ile ilişkilidir. Doz aşımına bağlı spesifik ek bir advers olaya işaret edecek başka bir olgu bildirilmemiştir.

Tedavi

Akut belirgin doz aşımında, mide gastrik lavajla ya da kusma indüklenerek boşaltılabilir. Pirasetam'ın doz aşımı için spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisisemptomatiktir ve hemodiyalizi de içerebilir. Dializin ekstraksiyon etkinliği NOOTROVER için %50-60'dır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer psikostimülanlar ve nootropikler

ATC kodu: N06BX03

Etkin madde pirasetam, gamaaminobütirik asidin (GABA) siklik türevi olan bir pirolidon (2-okso-1-pirolidin-asetamid)'dur.

Etki Mekanizması ve Farmakodinamik Etkileri

Mevcut veriler, Pirasetam'ın temel etki mekanizmasının ne hücre ne de organa özgü olmadığını önerir. Pirasetam, fosfolipid membran modellerinin polar uçlarına doza bağımlı bir şekilde fiziksel olarak bağlanarak, mobil ilaç fosfolipid kompleksinin oluşumu ile karakterize membran lameller yapısının restorasyonunu indükler. Bu durum, membran ve transmembran proteinlerin fonksiyonlarını göstermeleri için gerekli katlanmayı veya üç boyutlu yapılarını sürdürmelerini veya geri kazanmalarını sağlar, daha iyi bir membran stabilitesi sağlanmasının olası nedeni budur.

Pirasetam'ın nöronal ve vasküler etkileri vardır.

Nöronal Etkiler

Nöronal düzeyde, Pirasetam membrana etkisini çeşitli yollarla gösterir.

Hayvanlarda. Pirasetam, başlıca reseptör yoğunluğunun ve aktivitesinin postsinaptik olarak düzenlenmesi ile çeşitli tipteki nörotransmisyonu geliştirir. Hem hayvan hem de insanda öğrenme, hafıza, dikkat, bilinçlilik gibi kognitif olaylarla ilgili fonksiyonları sedatif veya psikostimülan etkilere neden olmaksızın hem yetersiz durumlarında hem de normal deneklerde artırır. Pirasetam, hayvanlarda ve insanlarda, hipoksi, intoksikasyonlar ve elektrokonvülsif tedavi gibi çeşitli serebral olaylardan sonra kognitif yetenekleri korur ve düzeltir. EEG (elektroensefalografi) ve psikometrik değerlendirmeler ile belirlendiği üzere, beyin fonksiyonu ve performansını hipoksi ile indüklenen değişikliklere karşı korur.

Vasküler Etkiler

Pirasetam, trombositler, eritrositler ve damar duvarları üzerinde hemoreolojik etkilerini eritrosit deformabilitesini artırarak, trombosit agregasyonunu, damar duvarlarına eritrosit adhezyonunu ve kapiller vazospazmını azaltarak gösterir.

Trombositlere etkileri: Sağlıklı gönüllülerde ve Raynaud fenomenli hastalardaki açık çalışmalarda, pirasetamın 12 g'a kadar artan dozları, tedavi-öncesi değerlerle (ADP, kollojen, epinefrin ve BTG salımı ile indüklenen agregasyon testleri) karşılaştırıldığında trombosit sayısında anlamlı bir değişikliğe neden olmadan, trombosit fonksiyonlarında, doza-bağılı bir düşüşe neden olur. Bu çalışmalarda pirasetam kanama zamanını uzatmıştır.

Kan damarlarına etkileri: Hayvan çalışmalarında Pirasetam, vazospazmı inhibe eder ve

çeşitli spazmojenik ajanların etkilerine karşı etkili olmuştur. Herhangi bir vazodilatör etkisi yoktur ve "çalma" fenomenini indüklememiş, kan akımında azalmaya, tekrar kan akışına veya hipotansif etkiye yol açmamıştır. Sağlıklı gönüllülerde pirasetam eritrositlerini vasküler endotele adhezyonunu azaltmıştır ve ayrıca sağlıklı endotelde prostasiklin sentezi üzerinde doğrudan stimulan etkisi vardır.

Koagülasyon faktörlerine etkileri: Sağlıklı gönüllülerde, 9,6g'a kadar artan pirasetam dozu, tedavi-öncesi değerlerle karşılaştırıldığında fibrinojen ve von Willebrand faktörlerinin (VIII: C; VIII R : AG; VIII R : vW) plazma seviyelerini %30-40 azaltır ve kanama zamanını uzatır. Hem primer hem sekonder Raynaud fenomenli hastalarda 6 ay boyunca alınan 8g/gün dozunda pirasetam, tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında fibrinojen ve von Willebrand faktörlerinin (VIII: C; VIII R : AG; VIII R : vW(RCF)) plazma seviyelerini %30-40 azaltır, plazma viskozitesini azaltır ve kanama zamanını uzatır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan diğer bir çalışmada; hemostaz parametreleri ve kanama zamanına etkisi açısından, pirasetam (12g'a kadar, günde iki kez) ve plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Pirasetam'ın farmakokinetik profili doğrusal ve zamandan bağımsızdır; geniş bir doz aralığında denekler arası değişkenlik düşüktür. Bu, pirasetamın yüksek geçirgenlik, yüksek çözünürlük ve minimum metabolize olma özellikleriyle uyumludur.

Pirasetam'ın plazma yarılanma ömrü 5 saattir.

Bu süre erişkin gönüllülerde ve hastalarda aynıdır. Yaşlılarda (böbrek klerensinin bozulmasına bağlı olarak) ve böbrek yetmezliği olan deneklerde artar. Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına, dozlamadan sonra 3 gün içinde ulaşılır.

Dağılım:

Pirasetam plazma proteinlerine bağlanmaz ve dağılım hacmi yaklaşık 0,6 L/kg'dır. İntravenöz uygulamayı takiben serebrospinal sıvıda ölçülebilir. Pirasetam kan-beyin engelini geçer. Serebrospinal sıvıda t_{maks} 'a uygulamadan yaklaşık 5 saat sonra ulaşılır ve yarılanma ömrü yaklaşık 8,5 saattir.

Hayvanlarda, pirasetam'ın beyindeki en yüksek konsantrasyonları serebral korteks (frontal, pariyetal, oksipital loblar), serebellar korteks ve bazal ganglionlar'dadır. Pirasetam yağ dokusu dışında tüm dokulara yayılır; plasenta engelini geçer ve izole eritrositlerin membranlarından penetre olur.

Biyotransformasyon:

Pirasetam'ın insan vücudunda metabolize olduğu bilinmemektedir. Bu metabolize

olmama durumu, anürik hastalarda plazma yarılanma-ömrünün uzunluğu ve ana bileşenin idrarda yüksek oranda saptanması ile desteklenmektedir.

Eliminasyon:

İ.V. ya da oral uygulamalardan sonra, pirasetam 'ın plazma yarılanma ömrü erişkinlerde yaklaşık 5 saattir. Görünür toplam vücut klerensi 80-90 mL/dak.'dır. Ana atılım yolu idrardır ve dozun %80-100'üne tekabül eder. Pirasetam glomerüler filtrasyonla atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Pirasetam'ın farmakokinetiği 0,8-12 g doz aralığında doğrusaldır. Yarılanma ömrü ve klerens gibi farmakokinetik değişkenleri doz ve tedavi süresi ile değişmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet

2,4 g'lık dozda formülasyonların karşılaştırıldığı bir biyoeşdeğerlik çalışmasında, C_{maks} ve EAA kadınlarda (N = 6), erkeklere (N =6) kıyasla yaklaşık %30 daha yüksektir. Ancak vücut ağırlığı için ayarlanan klerensler benzerdir.

İrk

İrkin etkileri ile ilgili resmi farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Çapraz karşılaştırmalı çalışmalar, beyaz ırkı ve Asyalıları kapsar, iki ırk arasında pirasetam farmakokinetiğinin benzer olduğunu göstermiştir. pirasetam esas olarak idrarla atıldığından ve kreatinin klerensinde önemli irksal farklılıklar bulunmadığından, ırkla ilişkili farmakokinetik farklılık beklenmez.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlılarda pirasetam'ın yarılanma ömrü artar ve bu artış, bu popülasyonda böbrek fonksiyonunun azalması ile ilişkilidir (*bkz., Bölüm 4.2*).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda resmi herhangi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği

Pirasetam klerensi, kreatinin klerensi ile bağlantılıdır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda pirasetamın günlük dozunun kreatinin klerensi temel alınarak ayarlanması önerilir (*bkz., Bölüm 4.2*). Anürik son-dönemböbrek hastalığı olan deneklerde, pirasetam yarılanma ömrü 59 saate çıkmıştır. Tipik 4-saatlik bir diyaliz devresi boyunca pirasetamın uzaklaştırılan fraksiyonu %50-60 arasındadır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinin pirasetamın farmakokinetiği üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Dozun %80-100'ü idrarda değişmemiş ilaç olarak atıldığından

karaciğer yetmezliğinin tek başına pirasetam eliminasyonu üzerine anlamlı bir etkisi beklenmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Pirasetam ile elde edilen klinik öncesi veriler, Pirasetamın düşük toksisite potansiyeli olduğunu gösterir. Fare, sıçan ve köpeklerde tek doz çalışmaları, 10g/kg'lık oral dozların ardından hiçbir geri dönüşümsüz toksisite göstermemiştir. Yinelenen dozkronik toksisite çalışmalarında, farelerde (4,8 g/kg/gün'e kadar dozlarda) ve sıçanlarda (2,4 g/kg/gün'e kadar dozlarda) toksisite için hiçbir hedef organ gözlemlenmemiştir. Köpeklerde Pirasetam bir sene boyunca 1g/kg/gün'den 10g/kg/gün'e artan dozda oral olarak uygulandığında, hafif gastrointestinal etkiler (kusma, dışkı kıvamında değişiklik, su tüketimi artışı) gözlenmiştir.

Benzer şekilde sıçan ve köpeklerde, 4-5 hafta boyunca 1 g/kg/gün'e kadar I.V uygulama toksisite oluşturmamıştır.

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda genotoksisite ve karsinogenesisite potansiyeli gösterilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi:

Sodyum asetat trihidrat
Glasiyel asetik asit (pH ayarlayıcı olarak) k.m.
Enjeksiyonluk su k.m.

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

NOOTROVER, aşağıda sıralanan perfüzyon çözeltileri ile geçimlidir (fiziko-kimyasal geçimlilik);

- %5, %10, %20'lik Glukoz
- %5, %10, %20'lik Fruktoz
- %0,9'luk Sodyum klorür
- Dekstran 40 (%0,9 NaCl çözeltisi içinde %10'luk)
- Ringer
- %20'lik Mannitol
- %6 ve %10'luk HES (Hidroksi Etil Nişastası) çözeltisi
- Bu çözeltilerin stabilitesi, en az 24 saatlik bir zaman boyunca gösterilmiştir.
- Tanı amaçlı muayeneler üzerindeki etkiler: Bilinen bir geçimsizlik bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir kutuda 5 mL'lik 12 ampul (amber renkli Tip I cam) bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HAYER FARMA İLAÇ A.Ş.
Akbaba Mah. Maraş Cad. No:52/2/1
Beykoz/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2016/538

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.07.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 13.07.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ