

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOOTROPİL 800 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 film tablette:

Pirasetam 800 mg

Yardımcı maddeler:

Film kaplama Opadry OY-3445'de boyar madde olarak,
Sunset sarısı FCF alüminyum lakı (E110) 2.65 mg
Titanyum dioksit (E171)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Turuncu, oblong, çentikli, N/N olarak işaretli film-kaplı tablet

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 sersemlik hissi hariç) için endikedir.

Çocuklarda

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük dozun 2-4 eşit doz halinde alınması önerilir.

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

- Enjektabl ampuller birkaç dakika boyunca İ.V. uygulanacaktır.
- İnfüzyon, günlük önerilen dozda 24-saatlik bir süre boyunca sürekli 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.

NOOTROPİL 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, NOOTROPİL 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.

160 mg/kg/gün'den daha düşük bir doz veya ilacın düzensiz alımı krizlerin nöksüne neden olabilir.

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:

NOOTROPİL 800 mg Film Tablet ağızdan kullanım içindir ve yemeklerle birlikte veya öğün dışında alınabilir. NOOTROPİL 800 mg Film Tablet bir miktar sıvı ile yutulmalıdır.

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:

$$CLcr \text{ (ml/dak)} = \frac{[140\text{-yaş (yıl)] x ağırlık (kg)}{\text{---}} \quad (\text{x } 0.85 \text{ - kadınlarda})$$

72 x serum kreatinin (mg/dl)

| 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 "Böbrek yetmezliği"*).

Geriatrik popülasyon:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

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

NOOTROPİL'in trombosit agregasyonu üzerindeki etkisi nedeniyle (*bkz., Bölüm 5.1 "Farmakodinamik özellikler"*), alta yatan hemostaz bozukluğu olan, ağır kanamalı ve büyük cerrahi girişimli hastalarda dikkatle kullanılması önerilir.

NOOTROPİL böbrekler yoluyla vücuttan atıldığından, böbrek yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır (*bkz., Bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli"*)

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

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

Yardımcı maddelerle ilgili uyarılar

Sunset Sarısı FCF (E110): Alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Sodyum: Bu ürün, her 24 g NOOTROPİL'e yaklaşık 2 mmol (veya yaklaşık 46 mg) 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 NOOTROPİL'in, 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 NOOTROPİL, trombosit aggregasyonunu; β -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.

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

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

NOOTROPİL'in 1422 μ g/ml konsantrasyonda, CYP 2A6 (%21) ve 3A4/5 (%11) üzerinde minör inhibe edici etkileri gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, bu iki CYP izoformunun inhibisyonu için Ki değerleri, 1422 μ g/ml'nin muhtemelen çok üzerindedir. Bu nedenle, NOOTROPİL'in diğer ilaçlarla metabolik etkileşimi beklenmez.

4 hafta boyunca günlük 20g dozda alınan NOOTROPİL, epilepsi hastalarında sabit dozlarda alınan antiepileptik ilaçların (karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, sodyum valproat) doruk ve taban serum düzeylerini değiştirmemiştir.

Eşzamanlı alkol kullanımı, NOOTROPİL serum düzeyleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiş, 1.6g oral dozda uygulanan NOOTROPİL de alkol düzeylerini değiştirmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi "C" dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

NOOTROPİL için, oral kontraseptiflerle tanımlanmış bir etkileşim verisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / 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, NOOTROPİL'in araç ve makine kullanımına etkisi olasıdır ve bu durum ilacı kullanırken dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar

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

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

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

| WHO Sistem Organ Sınıfı | Yaygın (> %1, ≤ %10) | Yaygın Olmayan (> %0.1, ≤ %1) |
|---|----------------------|-------------------------------|
| Santral ve periferik sinir sistemi hastalıkları | Hiperkinezi | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Kilo artışı | |
| Psikiyatrik hastalıkları | Sinirlilik | Somnolans Depresyon |
| Tüm Vücut- Genel bozukluklar | | 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.

Kulak ve labirent hastalıklar: Vertigo

Gastrointestinal hastalıklar: Karın ağrısı, üst karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaktoid reaksiyon, aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları: Ataksi, denge bozukluğu, epilepsinin şiddetlenmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, somnolans

Psikiyatrik hastalıklar: Ajitasyon, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Anjiyonörotik ödem, dermatit, kaşıntı, ürtiker

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Karın ağrısı ile birlikte kanlı diyare olgusu, günlük 75 g NOOTROPİL alınmasıyla meydana gelir ve büyük olasılıkla aşırı yüksek dozda sorbitol (NOOTROPİL 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. NOOTROPİL'in doz aşımı için spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi semptomatiktir ve hemodiyalizi de içerebilir. Dializin ekstraksiyon etkinliği NOOTROPİL için % 50-60'dır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Nootropik

ATC kodu: N06B X03.

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

Etki Mekanizması ve Farmakodinamik Etkileri

Mevcut veriler, NOOTROPİL'in temel etki mekanizmasının ne hücre ne de organa özgü olmadığını önerir. NOOTROPİL, 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.

NOOTROPİL'in nöronal ve vasküler etkileri vardır.

Nöronal Etkiler

Nöronal düzeyde, NOOTROPİL membrana etkisini çeşitli yollarla gösterir. Hayvanlarda, NOOTROPİL, 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. NOOTROPİL, 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

NOOTROPİL, 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, NOOTROPİL'in 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-bağlı bir düşüşe neden olur. Bu çalışmalarda NOOTROPİL kanama zamanını uzatmıştır.

Kan damarlarına etkileri: Hayvan çalışmalarında NOOTROPİL, 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 NOOTROPİL eritrositlerin vasküler endotele adhezyonunu azaltmıştır ve ayrıca sağlıklı endotelde prostasiklin sentezi üzerinde doğrudan stimülan etkisi vardır.

Koagülasyon faktörlerine etkileri: Sağlıklı gönüllülerde, 9.6g'a kadar artan NOOTROPİL 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 NOOTROPİL, 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, NOOTROPİL (12g'a kadar, günde iki kez) ve plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim

NOOTROPİL oral uygulamadan sonra hızla ve büyük ölçüde emilir. Aç deneklerde uygulamadan 1 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. NOOTROPİL oral formülasyonların mutlak biyoyararlanımı %100'e yakındır. Besinler NOOTROPİL'in emilim miktarını etkilemez, fakat C_{maks} 'ı %17 düşürür ve t_{maks} 'ı 1'den 1.5 saate çıkarır. 3.2 g'lık oral tek dozun ve günde üç kez 3.2 g'lık dozun uygulanmasını takiben doruk konsantrasyonlar sırasıyla 84 µg/ml ve 115 µg/ml'dir.

Dağılım

NOOTROPİL plazma proteinlerine bağlanmaz ve dağılım hacmi yaklaşık 0.6 l/kg'dır. İntravenöz uygulamayı takiben serebrospinal sıvıda ölçülebilir. NOOTROPİL kan-beyin bariyerini geçer. Serebrospinal sıvıda t_{maks} 'a uygulamadan yaklaşık 5 saat sonra ulaşılır ve yarılanma ömrü yaklaşık 8.5 saattir.

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

Biyotransformasyon

NOOTROPİL'in 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, NOOTROPİL'in 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. NOOTROPİL glomerüler filtrasyonla atılır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum

NOOTROPİL'in 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 ırk ve Asyalıları kapsar, iki ırk arasında NOOTROPİL farmakokinetiğinin benzer olduğunu göstermiştir. NOOTROPİL esas olarak idrarla atıldığından ve kreatinin klerensinde önemli irksal farklılıklar bulunmadığından, ırkla ilişkili farmakokinetik farklılık beklenmez.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlılarda NOOTROPİL'in yarılanma ömrü artar ve bu artış, bu popülasyonda böbrek fonksiyonunun azalması ile ilişkilidir (*bkz., Bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli"*).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda resmi herhangi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği

NOOTROPİL klerensi, kreatinin klerensi ile bağlantılıdır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda NOOTROPİL'in günlük dozunun kreatinin klerensi temel alınarak ayarlanması önerilir (*bkz., Bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli"*). Anürik son-dönem böbrek hastalığı olan deneklerde, NOOTROPİL yarılanma ömrü 59 saate çıkmıştır. Tipik 4-saatlik bir diyaliz devresi boyunca NOOTROPİL'in uzaklaştırılan fraksiyonu % 50-60 arasındadır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinin NOOTROPİL'in farmakokinetiği üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Dozun %80-100'ü idrarda değişmemiş ilaç olarak atıldığından karaciğer yetmezliğinin tek başına NOOTROPİL eliminasyonu üzerine anlamlı bir etkisi beklenmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

NOOTROPİL ile elde edilen klinik öncesi veriler, NOOTROPİL'in düşük toksisite potansiyeli olduğunu gösterir. Fare, sıçan ve köpeklerde tek doz çalışmaları, 10g/kg'lık oral

dozların ardından hiçbir geri dönüşümsüz toksisite göstermemiştir. Yinelene doz kronik 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 NOOTROPİL bir sene boyunca 1 g/kg/gün'den 10 g/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.

İn vitro ve *in vivo* çalışmalarda genotoksisite ve karsinojenisite potansiyeli gösterilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeęi

Makrogol 6000 (toz)

Koloidal anhidroz silika

Magnezyum stearat

Kroskarmeloz sodyum

Film kaplama

Opadry OY-3445 turuncu

HPMC 2910 5 cP

Titanyum dioksit (E 171)

Sunset sarısı FCF alüminyum lakı (E 110)

Makrogol 400

Opadry OY-S-29019 şeffaf

HPMC 2910 50 cP

Makrogol 6000

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'ın altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

PVC / Alüminyum blister içeriğinde 30 film tablet 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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma A.Ş.
Rüzgarlıbahçe, Cumhuriyet Cad.
Gerçekler Sitesi B Blok Kat:6
Kavacık / Beykoz 34805
İstanbul / TÜRKİYE

8. RUHSAT NUMARASI

159/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 28/02/1992

Ruhsat Yenileme Başvuru Tarihi: 29/11/2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ