

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİRAPİL 1 g/5 ml IV enjeksiyonluk çözelti

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 5 mL'lik PİRAPİL ampulde:

Pirasetam 1 g

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat trihidrat 5 mg

Glasiyel asetik asit k.m.

Enjeksiyonluk su k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk Çözelti

Berrak, renksiz ve yabancı madde içermeyen partikülsüz 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 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 iki-dört eşit doz halinde alınması önerilir.

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

- Enjektabl ampuller birkaç dakika boyunca IV 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.

PİRAPİL 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, PİRAPİL dozu, her iki günde bir ani nüks 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:**

PİRAPİL enjeksiyonluk çözelti, 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*)

#### **Geriyatrik 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.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

PİRAPİL, 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**

PİRAPİL'in trombosit antiagreganı 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 hikayesi olan hastalarda, diş ile ilgili cerrahi operasyon dahil büyük cerrahi girişim geçiren hastalarda ve düşük doz aspirin dahil antikoagülan veya trombosit antiagreganı ilaçlar kullanan hastalarda dikkatle kullanılması önerilir.

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

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*

*Sodyum:* Bu ürün, her 24 g PİRAPİL’de 1 mmol’den (23 mg) az sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

Yayınlanmış tek-kör bir çalışmada, ağır yineleyen venöz trombozlu hastalarda 9,6 g/gün dozunda pirasetamin 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 PİRAPİL, trombosit agregasyonunu;  $\beta$ - tromboglobulin salımını; fibrinojen ve von Willebrand faktörlerinin (VIII:C; VIII:vW:Ag; VIII:vW:RCo) düzeylerini ve tam kan plazma viskozitesini anlamlı ölçüde düşürmüştür.

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

*In vitro*, 142, 426 ve 1422  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonlardaki PİRAPİL, insan karaciğer sitokrom P450 CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 4A9/11 izoformlarını inhibe etmez. PİRAPİL’in 1422  $\mu\text{g/mL}$  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  $\mu\text{g/mL}$ ’nin muhtemelen çok üzerindedir. Bu nedenle, PİRAPİL’in diğer ilaçlarla metabolik etkileşimi beklenmez.

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

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

#### **4.6. Gebelik ve Laktasyon Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

PİRAPİL için, oral kontraseptiflerle tanımlanmış bir etkileşim verisi bulunmamaktadır.

#### **Gebelik dönemi**

PİRAPİL’in hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. PİRAPİL plasenta bariyerini geçer. Yenidoğanda ilaç düzeyleri maternal düzeylerin yaklaşık %70-90’ı arasındadır.

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

## **Laktasyon dönemi**

PİRAPİL 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, PİRAPİL'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*

Güvenlilik 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 pırasetam alan 3000'den fazla deneği kapsar.

Advers olaylar WHO Sistem Organ Sınıfına göre gruplandırıldığında, aşağıda sıralanan sınıflar, pırasetam 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 pırasetam ile istatistiksel olarak anlamlı, daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir. Plaseboya (n=2850) karşı pırasetam (n=3017) ile tedavi edilen hastalar için sıklık değerleri aşağıda verilmiştir.

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Kilo artışı

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Sinirlilik

Yaygın olmayan: Somnolans, depresyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Hiperkinezi

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Asteni

### *Pazarlama-sonrası deneyim*

Pazarlama sonrası deneyimden aşağıda sıralanan ek 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 labirent 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

#### **Psikiyatrik hastalıklar:**

Bilinmiyor: Ajitasyon, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon.

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, dermatit, kasıntı, 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 (PİRAPİL 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. Pirasetamın doz aşımı için spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi semptomatiktir ve hemodiyalizi de içerebilir. Dializin ekstraksiyon etkinliği PİRAPİL 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, pirasetamın 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.

Pirasetamın 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 arttırarak, 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  $\beta$ TG salımı ile indüklenen agregasyon testleri) karşılaştırıldığında trombosit sayısında anlamlı bir değişikliğe neden olmadan, trombosit fonksiyonlarında, doza bağlı 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 hipotasnif etkiye yol açmamıştır. Sağlıklı gönüllülerde PİRAPİL 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 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 8 g/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 (12 g'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. Pirasetamın plazma yarılanma ömrü 5 saattir.

Bu süre erişkin gönüllülerde ve hastalarda aynıdır. Yaşlılarda (böbrek klerensinin bozulmasına bağlı olarak) ve böbrek yetmezliği olan hastalarda 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. PİRAPİL kan-beyin engelini geçer. Serebrospinal sıvıda  $t_{maks}$ 'a uygulamadan yaklaşık 5 saat sonra ulaşılır ve yarılanma ömrü yaklaşık 8,5 saattir.

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

### Biyotransformasyon:

Pirasetamın 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:

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

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Pirasetamın 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 ırksal farklılıklar bulunmadığından, ırkla ilişkili farmakokinetik farklılık beklenmez.

### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda pirasetamın 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-dönem böbrek hastalığı olan bireylerde, 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 PİRAPİL 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, 10 g/kg'lık oral dozların ardından hiçbir geri dönüşümsüz toksisite göstermemiştir. Yinelenen 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 pirasetam bir sene boyunca 1g/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 IV uygulama toksisite oluşturmamıştır.

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum asetat trihidrat

Glasiyel asetik asit

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

PİRAPİL, aşağıda sıralanan perfüzyon çözeltileri ile seyreltildiğinde 24 saat geçimlidir;

- % 5, % 10, % 20'lik dekstroz
- % 0,9'luk Sodyum klorür

Tanı amaçlı muayeneler üzerindeki etkiler: Bilinen bir geçimsizlik bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 24 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin 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**

Türk İlaç ve Serum Sanayi A.Ş. Büğdüz Mah. Enver Paşa Cad. No.: 8 06750 Akyurt/Ankara

Tel: (0312) 837 67 67

Faks: (0312) 844 21 06

E-posta: info@turkilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2022/404

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29.07.2022

Ruhsat yenileme tarihi:---

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

---