

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SETROPİL 1 g/5 ml İ.V. çözelti içeren ampul

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

5 mL'lik ampul;

Pirasetam.....1 g

Yardımcı madde(ler):

Sodyum asetat.....5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İ.V. çözelti içeren 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 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 (ör. yutma güçlüğü, bilinç kaybı) pirasetam 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 edinceye 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.

SETROPİL 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, SETROPİL 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:

SETROPİL 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:

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

Grup	Kreatinin klerensi (mL/dakika)	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").

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popölasyon:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşı hastalarda doz ayarlaması önerilir (bkz. Bölüm “Böbrek yetmezliği”). Yaşı hastaların uzun süreli tedavisinde, gerektiğinde doz ayarlaması yapılabilmesi için kreatinin klerensinin düzenli olarak değeriendirilmesi gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Pirasetam veya diğer pirolidon türevlerine ya da iğerdiği 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

SETROPİL’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 antikoagölan veya trombosit antiagreganı ilaçlar kullanan hastalarda dikkatle kullanılması önerilir.

SETROPİL 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 değeriendirilmesi gerekir.

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

Bu tıbbi ürün her bir ampulde 1 mmol (23 mg)’den daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum iğermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler 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 pirasetamın, INR'yi 2,5'ten 3,5'e çıkarmak için gerekli asenokumarol dozunu değiştirmedeği gösterilmiştir. Ancak tek başına asenokumarolün gösterdiği etkiler ile karşılaştırıldığında; 9,6 g/gün dozunda eklenen pirasetam, trombosit agregasyonunu; β -tromboglobulin salınımı; fibrinojen ve von Willebrand faktörlerinin (VIII: C; VIII: vW: Ag; VIII: vW: RCo) düzeylerini ve tam kan ve plazma viskozitesini anlamlı ölçüde düşürmüştür.

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

In vitro, 142, 426 ve 1422 mcg/ml konsantrasyonlardaki SETROPİL, insan karaciğer sitokrom P450 CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 4A9/11 izoformlarını inhibe etmez. Pirasetamın 1422 mcg/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 mcg/ml'nin muhtemelen çok üzerindedir. Bu nedenle, pirasetamın diğer ilaçlarla metabolik etkileşimi beklenmez.

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

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)

SETROPİL için, oral kontraseptiflerle tanımlanmış bir etkileşim verisi bulunmamaktadır.

Bu ilacı kullanıyorsanız hamile kalmamak için etkili bir şekilde gebelikten korunmalısınız.

Gebelik dönemi

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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları; hamilelik, embriyo/fetüs 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 istemeyen etkiler değerlendirildiğinde, pirasetamın araç ve makine kullanımına etkisi olasıdır ve bu durum ilacı kullanırken dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler 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 edilmiyor).

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 pirasetam alan 3000'den fazla deneği kapsar.

Advers olaylar WHO sistem organ sınıfına göre gruplandırıldığında, aşağıda sıralanan sınıflar, pirasetam ile tedavide istatistiksel olarak 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 pirasetam ile istatistiksel olarak anlamlı, daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir. Plaseboya (n= 2850) karşı pirasetam (n= 3017) ile tedavi edilen hastalar için sıklık değerleri aşağıda verilmiştir.

WHO sistem organ sınıfı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Sinirlilik

Yaygın olmayan: Somnolans depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Hiperkinezi

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni

Pazarlama-sonrası deneyim

Pazarlama sonrası deneyimden aşağıda sıralanan ek advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir (MedDRA sistem organ sınıflarına 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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktoid reaksiyon, aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Ajitasyon, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Gastrointestinal hastalıklar

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

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 SETROPİL alınmasıyla meydana gelir ve büyük olasılıkla aşırı yüksek dozda sorbitol (pirasetam 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. SETROPİL'in doz aşımı için spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi semptomatiktir ve hemodiyalizi de içerebilir. Dializin ekstraksiyon etkinliği SETROPİL için %50-60'tır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer psikostimülan 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.

SETROPİL'in nöronal ve vasküler etkileri vardır.

Nöronal etkiler

Nöronal düzeyde, SETROPİL 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. SETROPİL, 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 β 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 pirasetam eritrositlerini 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

Pirasetamın 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 klirensinin 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. SETROPİL kan beyin engelini geçer. Serebrospinal sıvıda t_{max} '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.

SETROPİL yağ dokusu dışında tüm dokulara yayılır; plasenta engelini geçer ve izole eritrositlerin membranlarından penetre olur.

Biyotransformasyon:

SETROPİL'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, pirasetamın plazma yarılanma ömrü erişkinlerde yaklaşık 5 saattir. Görünür toplam vücut klirensi 80-90 ml/dak.'dır. Ana atılım yolu idrardır ve dozun %80-100'üne tekabül eder. SETROPİL glomerüler filtrasyonla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Pirasetamın farmakotaniği 0,8-12 g doz aralığında doğrusaldır. Yarılanma ömrü ve klirens 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 klirensler 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 klirensinde önemli ırksal farklılıklar bulunmadığından, ırkla ilişkili farmakokinetik farklılık beklenmez.

Geriatrik 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

SETROPİL klirensi, kreatinin klirensi ile bağlantılıdır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda SETROPİL'in günlük dozunun kreatinin klirensi temel alınarak ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2). Anürik son-dönem böbrek 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 SETROPİL'in farmakokinetiği üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Dozun %80-100'ü idrarda değişmemiş ilaç olarak atıldığından karaciğer yetmezliğinin tek başına SETROPİL eliminasyonu üzerine anlamlı bir etkisi beklenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 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 İ.V. uygulama toksisite oluşturmamıştır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat

Asetik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

Pirasetam, 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)
- Laktatlı ringer çözeltisi
- %20'lik mannitol
- %6 ve %10'luk HES (Hidroksi etil nişastası) çözeltisi

Yukarıdaki bahsi geçen çözeltiler ile seyreltiğinde, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat stabildir.

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 ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

SETROPİL, 5 mL kapasiteli 12 adet amber renkli Tip I cam ampul içerisinde pazarlanmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2017/813

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.10.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ