

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ALFALİPAL 600 Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 600 mg alfa lipoik asit içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Periferal (sensomotor) diyabetik polinöropati semptomlarının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Günlük doz; kahvaltıdan yaklaşık 30 dakika önce tek doz olarak alınan ALFALİPAL film kaplı tablettir (600 mg alfa-lipoik aside (tioktik aside) eşdeğer).

Şiddetli periferal (sensomotor) diyabetik polinöropati semptomlarının olduğu vakalarda tedaviye, alfa lipoik asit (tioktik asit) infüzyonu ile başlanabilir.

Diyabetik polinöropati kronik bir rahatsızlık olduğu için, uzun dönemli tedavi gerekebilir. Diyabetik polinöropati tedavisinin temeli diyabetin optimum kontrolüdür.

Uygulama şekli

ALFALİPAL film kaplı tabletler çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile mide boşken alınmalıdır. Gıdalarla birlikte alınımı alfa-lipoik asit emilimini azaltabilir. Bu nedenle, özellikle gastrik boşalma süresi uzamış hastalarda tabletler kahvaltıdan yarım saat önce alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği olan hastalar özel çalışma yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adölesanlarda kullanımına ait yeterli klinik deneyim olmadığından, ALFALİPAL çocuklarda kullanılmamalıdır. (bkz. bölüm 4.3.)

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda (>65 yaş) özel çalışma yürütülmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Alfa-lipoik aside (tioktik aside) ve ALFALİPAL'in içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Yeterli klinik deneyim olmadığından, çocuklarda ve adolesanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ALFALİPAL uygulaması sonrasında klinik önemi olmayan anormal idrar kokusu gözlelenebilir.

İnsülin Otoimmün Sendromu

Tioktik asit ile tedavi sırasında insülin otoimmün sendromu vakaları bildirilmiştir. HLA-DRB1*04:06 ve HLA-DRB1*04:03 allelleri gibi insan lökosit antijen genotipli hastalar, tioktik asitle tedavi edildiğinde insülin otoimmün sendrom geliştirmeye daha yatkındır. HLA-DRB1*04:03 alleli (insülin otoimmün sendroma yatkınlık ihtimal oranı: 1.6) özellikle beyaz ırkta bulunur ve kuzeyden çok güney Avrupa'da yaygınlık gösterir. HLA-DRB1*04:06 alleli (insülin otoimmün sendroma yatkınlık ihtimal oranı: 56.6) özellikle Japon ve Koreli hastalarda bulunur.

Tioktik asit kullanan hastalarda spontan hipogliseminin diferansiyel diyagnozu, insülin otoimmün sendromunu düşündürmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ALFALİPAL ile birlikte kullanıldığında Sisplatin'in etkisi azalabilir.

Alfa lipoik asit (tioktik asit) bir metal şelatörüdür ve dolayısıyla metal içeren ürünler (örn. demir preparatları, magnezyum preparatları ve kalsiyum içeriğinden dolayı süt ürünleri) ile beraber uygulanmamalıdır. Eğer ALFALİPAL'in toplam günlük dozu kahvaltıdan 30 dakika önce alınmışsa, demir ve/veya magnezyum preparatları öğle veya akşam alınmalıdır.

İnsülin ve/veya oral antidiyabetik ajanların kan şekerini düşürücü etkileri artabilir. Dolayısıyla, özellikle alfa-lipoik asit (tioktik asit) ile tedavinin başlangıcında kan glukoz düzeyinin düzenli bir şekilde izlenmesi gerekir. Bazı vakalarda, hipoglisemi semptomlarından kaçınmak için insülin ve/veya oral antidiyabetiklerin dozlarının azaltılması gerekli olabilir.

Düzenli olarak alkol tüketimi, nöropatik klinik tablonun gelişmesi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür ve dolayısıyla ALFALİPAL ile tedavinin başarısını da olumsuz bir şekilde etkileyebilir. Bu nedenle, diyabetik nöropati şikayeti olan hastaların olabildiğince alkol almaktan kaçınmaları önerilir. Bu durum aynı zamanda tedaviye ara verilen dönemler için de geçerlidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Üreme toksikolojisi çalışmaları fertilité, erken embriyonik gelişim ve bunun ötesinde fetüs üzerine zararlı etkilerinin olduğunu göstermemiştir.

Gebelik dönemi

Alfa-lipoik asit (tioktik asit) için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Alfa-lipoik asidin (tioktik asidin) insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Alfa lipoik asidin (tioktik asidin) süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ALFALİPAL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ALFALİPAL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvanlarda yapılmış üreme toksikolojisi çalışmaları, üreme yeteneği/fertilite üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ALFALİPAL'in araç ve makine kullanımı üzerinde olumsuz etkisi olabilir. Eğer, baş dönmesi/vertigo veya diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları meydana gelirse, trafiğe katılım gibi yüksek dikkat gerektiren aktiviteler ve makine veya tehlikeli alet kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Ürtiker, kaşıntı ve deride döküntü gibi alerjik reaksiyonlar

Bilinmiyor: İnsülin Otoimmün Sendromu (Bkz. Bölüm 4.4)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi*

Çok Seyrek: Tat duyusunda değişiklik ve bozukluk, baş ağrısı*, hiperhidroz*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Çok Seyrek: Gastro-intestinal bozukluklar (kusma, mide ağrısı, bağırsak ağrısı ve diyare)

* Artmış glukoz kullanımı nedeniyle, çok seyrek durumlarda kan glukoz seviyesinde düşme olabilir. Buna bağlı olarak, hipoglisemi belirtileri baş dönmesi, terleme, baş ağrısı ve bulanık görme ile birlikte görülür.

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 0008 faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, bulantı, kusma ve baş ağrısı olabilir.

Alkol ile birlikte 10 ila 40 g arasındaki alfa-lipoik asit (tioktik asit) oral dozlarının kazara veya intihar amaçlı alımından sonra bazen ölümlü sonuçlanabilen ciddi intoksikasyon görülmüştür. Böyle bir intoksikasyonun klinik görünümü, başlangıçta psikomotor huzursuzluk veya bilinç bulanıklığı, daha sonra genellikle jeneralize nöbet ve laktik asidoz gelişimidir. Ayrıca, alfa lipoik asit (tioktik asit) yüksek dozları ile intoksikasyon sonucu, hipoglisemi, şok, rabdomiyoliz, hemoliz, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), kemik iliği depresyonu ve çoklu organ yetersizliği bildirilmiştir.

Tedavi:

ALFALİPAL ile (örn. yetişkinlerde 10 tabletten fazla ve çocuklarda vücut ağırlığına göre kilogram başına 50 mg'dan daha fazla) önemli bir intoksikasyon şüphesi bile, acil hastaneye yatış ve intoksikasyonu tedavi edecek standart girişimlerin (örn. gastrik lavaj, aktif kömür, vs) başlatılmasını gerektirir. Jeneralize nöbet, laktik asidoz ve yaşamı tehdit eden intoksikasyonun diğer sonuçlarının tedavisi, modern yoğun bakım prensiplerine dayalı olarak, semptomatik olmalıdır. Günümüzde, alfa-lipoik asidin zorlu eliminasyonunda hemodiyaliz, hemoperfüzyon veya filtrasyon yöntemlerinin yararları henüz gösterilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri

ATC Kodu: A16AX01

Alfa-lipoik asit (tioktik asit), vitamin benzeri, ancak alfa-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda koenzim fonksiyonuna sahip endojen bir maddedir.

Diabetes mellitusa bağlı hiperglisemi, kan damarlarının matriks proteinlerinde glukoz birikimine yol açar ve "İleri Glikozilasyon Son Ürünleri" denen oluşuma neden olur. Bu işlem, endonöral kan akımı azalmasına ve periferik sinirlere hasar veren serbest oksijen radikallerinin üretimini artırması ile bağlantılı endonöral hipoksi/iskemiye neden olmaktadır. Ayrıca, periferik sinirde antioksidan ajanların (glutatyon gibi) tükenmesi de gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, streptozotosin ile oluşturulmuş diyabet, sonrasında yukarıda tanımlanan biyokimyasal olaylara neden olmuştur. Alfa-lipoik asit (tioktik asit), bu işlemlerle etkileşerek, İleri Glikozilasyon Son Ürünleri'nin oluşumunda azalmaya, endonöral kan akımında iyileşmeye, antioksidan özellikteki glutatyonun fizyolojik düzeylere yükselmesine

neden olmuş ve diyabetik sinirde serbest oksijen radikalleri için anti-oksidan olarak etki göstermiştir.

Deneylerde görülen bu etkiler, periferik sinir fonksiyonlarının alfa-lipoik asit (tioktik asit), ile düzeltilebileceği teorisini desteklemektedir. Bu durum, diyabetik polinöropatide, yanma hissi, ağrı, uyuşma ve karıncalanma gibi parestezi, his bozuklukları ile gözlenen duyuşsal bozukluklar için uygundur.

Alfa-lipoik asit (tioktik asit) ile diabetik polinöropatinin semptomatik tedavisi açısından bu güne kadar elde edilen klinik bulgulara ek olarak, yanma hissi, parestezi, uyuşma ve ağrı gibi semptomlar üzerine alfa-lipoik asidin olumlu etkisi, 1995 yılında yürütölen çok merkezli, plasebo-kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim: Oral uygulama sonrası alfa-lipoik asit insanlarda hızla emilir. İlk geçiş etkisinden dolayı oral uygulanan alfa lipoik asidin (tioktik asidin) mutlak biyoyararlanımı (IV uygulama ile karşılaştırıldığında) yaklaşık olarak %20'dir. Oral alınan çözeltilerle karşılaştırıldığında, alfa lipoik asidin (tioktik asidin) katı farmasötik formlarının oral uygulamasının rölatif biyoyararlanımı %60'dan daha yüksektir.

Dağılım: Dokulara hızlı dağılımından dolayı, alfa-lipoik asidin (tioktik asidin) insanlarda plazma yarılanma zamanı yaklaşık 25 dakikadır. Yaklaşık 4 µg/ml olan doruk plazma değerleri 600 mg alfa lipoik asidin (tioktik asidin) oral uygulanmasından 0.5 saat sonra ölçülebilmektedir.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyonu esas olarak oksidatif yan-zincir değişimi (beta-oksidasyon) ve/veya ilgili tiollerin S-metilasyonu ile gerçekleşir.

Eliminasyon:

Hayvan deneylerinde (sıçan, köpek), radyoaktif işaretleme ile %80-90 oranında metabolitleri şeklinde başlıca böbrekler yoluyla atıldığı gösterilmiştir. Aynı şekilde insanlarda da, idrarda sadece küçük miktarda değişmemiş madde bulunmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

a) Akut ve kronik toksisite

Toksisite profili, merkezi sinir sisteminde olduğu gibi otonom sinir sistemi ile ilişkili semptomlarla karakterizedir.

Çoklu uygulamalardan sonra, toksik dozların diğer hedef organları esas olarak karaciğer ve böbrektir.

b) Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Mutajenik potansiyel ile ilgili çalışmalarda, genetik veya kromozomal mutasyon ile ilgili herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Bir karsinojenite çalışmasında, sıçanlarda oral uygulamayı takiben, alfa-lipoik asidin (tioktik asidin) karsinojenik potansiyeline dair bir bulgu

gösterilmemiştir. N-Nitrozo-dimetil amin (NDEA) ile ilişkili olan alfa-lipoik asidin (tioktik asidin) tümör geliştirici etkisi ile ilgili bir çalışmada, negative sonuç alınmıştır.

c) Üreme toksisitesi

Sıçanlarda oral yoldan 68.1 mg/kg maksimum doza kadar uygulama yapıldığında, alfa-lipoik asidin (tioktik asidin) fertilité ve erken embriyonik gelişim üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Tavşanda intravenöz enjeksiyon sonrasında, maternal-toksik doz sınırına kadar herhangi bir teratojenik özellik göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER 6.1

Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil Selüloz (Low-Substitued)

Hidroksipropil Selüloz-LF

Magnezyum Stearat

HPMC, 3cps (E464)

HPMC, 6cps (E464)

Poliyeten Glikol 8000 (E1521)

Talk (E553b)

Titanyum dioksit (E171)

Kinolin sarı alüminyum lake (E104)

FD&C Blue#2/Indigotine Aluminum Lake (E132)

6.2 Geçimsizlikler

In-vitro olarak, alfa-lipoik asit (tioktik asit) metal iyon kompleksleri ile (örn. sisplatin ile) reaksiyona girer. Alfa-lipoik asit (tioktik asit), şeker molekülleri ile (örn. levuloz çözeltisi) zor çözünen kompleks kombinasyonlar içerisine girer.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 50 film tablet içeren 50cc cam şişe, amber ve beyaz halkalı kapaktan oluşan karton kutu ambalaj.

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

Özel bir gereksinim yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ