

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NAT-ALA 120 mg/200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nateglinid 120.00 mg

Alfa lipoik asit 200.00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 368.00 mg

Kroskarmeloz Sodyum 12.00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Oblong, bombeli, pembe renkli film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NAT-ALA, hipergliseminin diyet ve egzersizle yeterince kontrol edilemediği ve diğer antidiyabetik ajanlarla kronik tedavi görmemiş tip 2 diabetes mellitus hastalarından periferik (sensomotor) diyabetik polinöropati olanlarda kan glukoz düzeyini azaltmada ve periferik (sensomotor) diyabetik polinöropati semptomlarının tedavisinde endikedir.

NAT-ALA, metformin ile kombine olarak kullanılabilir. Hiperglisemisi metformin ile yeterince kontrol edilemeyen hastaların tedavisinde NAT-ALA eklenebilir, ancak metforminin yerine verilmesi önerilmez.

Diğer insülin salgılatıcılar ile hiperglisemisi yeterince kontrol edilememiş hastalarda NAT-ALA tedavisine geçilmesi ve/veya bu hastaların tedavisine NAT-ALA eklenmesi önerilmez.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Önerilen doz ana yemeklerden önce 120 mg/200 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Monoterapi:

Genellikle kullanılan doz ana yemeklerden önce 120 mg/200 mg'dır.

Eğer bu dozla yeterli cevap alınamazsa hastalar, yine yemeklerden önce alınacak 180 mg/200 mg doza cevap verebilir.

İlacın dozu, glukozile hemoglobin (HbA_{1c}) ölçüm sonuçlarına göre ayarlanmalıdır. Yemek zamanındaki, HbA_{1c} düzeylerine katkıda bulunan kan şekeri yükselmesini azaltmak, nateglinidin başlıca terapötik etkisi olduğundan bu ilaca verilen terapötik cevap, yemekten sonraki 1-2 saat içerisinde yapılacak ölçümlerle de izlenebilir.

Kombinasyon tedavisi:

NAT-ALA görmekte olmasına rağmen ilave tedaviye ihtiyacı olan hastalarda, idame dozuna ilave olarak metformin kullanılabilir.

Metformin monoterapisi sırasında ilave tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda genellikle NAT-ALA dozu, yemeklerden önce 120 mg/200 mg'dır.

Önerilen maksimum günlük tek doz ana öğünlerden önce alınan 180 mg/200 mg'dır. Nateglinidin total maksimum günlük dozu ana öğünlerden (sabah, öğle, akşam) önce alınan 180 mg'ı geçmemelidir. Alfa lipoik asidin önerilen terapötik dozu ise oral olarak günlük 200-600 mg'dır.

Uygulama şekli:

NAT-ALA ağızdan kullanım içindir.

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

NAT-ALA yemeklerden önce yeterli miktarda sıvı ile (örneğin, bir bardak su) yutulurak alınmalıdır. Genellikle yemekten hemen (1 dakika) önce alınır, ama yemekten önceki yarım saat içerisinde de alınabilir.

NAT-ALA, süt ve süt ürünleriyle birlikte kullanılmamalıdır. Bu tür yiyecek ve içecekler NAT-ALA alındıktan en az yarım saat sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. NAT-ALA'nın orta ve şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 15-50 mL/dakika) olan hastalarda ve diyalize ihtiyaç gösteren vakalardaki sistemik biyoyararlanımı ve eliminasyon yarı-ömrü sağlıklı deneklerinkinden istatistik anlama sahip olacak derecede farklı değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. NAT-ALA'nın diyabeti olmayan, hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği vakalarındaki sistemik biyoyararlanım oranı ve yarı-ömrü sağlıklı deneklerinkinden istatistik anlam taşıyacak şekilde farklı değildir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir ve NAT-ALA bu grupta ihtiyatla kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

NAT-ALA'nın pediyatrik hastalardaki etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmediğinden NAT-ALA'nın bu hasta popülasyonunda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

NAT-ALA'nın etkinlik ve güvenlik profilleri yaşlı hastalarda toplum geneli arasında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir. Ayrıca hastanın yaşı NAT-ALA'nın farmakokinetik özelliklerini etkilemediğinden yaşlı hastalarda kullanılacak dozun özellikle ayarlanması gerekmez. 75 yaş üzeri hastalarda nateglinid ile klinik deneyim sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NAT-ALA, aşağıdaki hastalarda kontrendikedir;

Nateglinide, alfa lipoik aside veya NAT-ALA içeriğinde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (bkz. Bölüm 6.1)

Tip 1 (insüline bağımlı) diabetes mellitus

Diyabetik ketoasidoz

Gebeler, hamile kalmayı planlayanlar ve bebeğini emziren anneler (bkz. Bölüm 4.6.)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nateglinid

Diyet ve egzersiz tedavisi altında olan tip 2 diyabet hastalarında ve oral antidiyabetik kullananlarda hipoglisemi gelişebildiği gözlenmiştir (Bkz bölüm: 4.8 İstenmeyen etkiler). İyi beslenmemiş ileri yaştaki hastalar ve adrenal ya da hipofiz yetmezliği olanlar veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar bu tedavilerin hipoglisemik etkilerine karşı daha duyarlıdır. Zorlu fiziksel egzersiz veya alkol alınması tip 2 diyabet hastalarında hipoglisemi riskini arttıran faktörlerdir.

Nateglinidin diğer oral antidiyabetiklerle birlikte kullanılması, hipoglisemi riskini arttırabilir.

Beta-blokör kullanan hastalarda hipoglisemi geliştiğinin fark edilmesi zor olabilir.

Alfa lipoik asit

NAT-ALA içeriğindeki alfa lipoik asit antioksidan özelliindedir ve periferel diyabetik nöropati semptomlarının tedavisinde kullanılır. Alkolün düzenli tüketimi, nöropatik klinik tablonun ortaya çıkması ve ilerlemesi için belirgin bir risk faktörünü temsil eder ve bu sebeple NAT-ALA ile tedavide başarıyı azaltabilir. Bu yüzden diyabetik nöropatili hastalara mümkün olduğunca alkolden uzak durmaları tavsiye edilir.

Alfa lipoik asit oral antidiyabetiklerin hipoglisemik etkilerini şiddetlendirebileceğinden kan glukoz düzeyinin düzenli ölçülmesi tavsiye edilir. Bazı vakalarda hipoglisemi oluşumunun önlenmesi için insülin veya oral antidiyabetiklerin dozlarının azaltılması önemli olabilir.

Laktoz uyarısı:

NAT-ALA laktoz içermektedir. Bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nateglinid ile ilişkili;

Glukoz metabolizmasını etkileyen çok sayıda ilaçla etkileşim olasılığı doktor tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

Oral antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkisi aralarında tiyazidlerin, kortikosteroidlerin, tiroid ürünlerinin ve sempatomimetiklerin etkisiyle azalabilir.

Oral antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkisi aralarında salisilatlar da dahil NSAİİ grubunun, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin ve nonselektif beta-adrenerjik blokörlerin etkisiyle artabilir.

Bu ilaçlardan herhangi biri, nateglinid kullanmakta olan bir hastaya verileceği veya nateglinidle birlikte bu ilaçlardan herhangi birini kullanan bir hasta, söz konusu ilacı bırakacağı zaman; glisemi kontrolünde meydana gelebilecek değişiklikler nedeniyle hasta, yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

Güçlü ve selektif bir CYP2C9 inhibitörü olan sülfınpirazonla sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir etkileşim çalışmasında, nateglinid EAA (Eğri Altı Alan) değerinin % 28 arttığı, ortalama Cmaks ve eliminasyon yarı-ömrünün değişmediği görülmüştür. Nateglinid CYP2C9 inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında, daha uzun süreli bir etki görülmesi ve olası bir hipoglisemi riski göz ardı edilemez.

In vitro ve *in vivo* çalışmalar nateglinidin öncelikle, bir sitokrom P450 enzimi olan CYP 2C9 (% 70) ve daha az olarak da CYP 3A4 (% 30) tarafından metabolize edildiğini göstermiştir. Nateglinid tolbutamidin *in vitro* metabolizmasını inhibe etme edebildiği gibi, *in vivo* güçlü bir CYP 2C9 inhibitörüdür. *In vitro* deney sonuçlarına bakıldığında, CYP 3A4'ün aracılık ettiği metabolik reaksiyonların inhibisyonu beklenmez. Bir bütün olarak bütün bu bulgular, klinikte önem taşıyan farmakokinetik ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir.

Nateglinid; bir CYP 3A4 ve CYP 2C9 substratı olan varfarinin, bir CYP 2C9 substratı olan diklofenakin, bir CYP 3A4 indüktörü olan troglitazonun veya digoksinin farmakokinetik özellikleri üzerinde, klinik önemi olan hiçbir etkiye sahip değildir. Bu nedenle de digoksin, varfarin veya diklofenak NAT-ALA ile birlikte kullanıldığı zaman, ne NAT-ALA'nın ne de diğer ilaçların dozlarında ayarlama yapılması gerekir. Benzer şekilde NAT-ALA, metformin ya da glibenklamid gibi diğer oral antidiyabetik ilaçlarla klinik önemi olan herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimine girmez.

Nateglinid, öncelikle albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda (%98) bağlıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandıkları bilinen furosemid, propranolol, kaptopril, nikardipin, pravastatin, glibenklamid, varfarin, fenitoin, asetilsalisilik asit, tolbutamid ve metformin gibi ilaçların kullanıldığı in vitro deplasman çalışmaları, bu ilaçların, nateglinidin proteinlere bağlanma oranı üzerinde etkili olmadığını göstermiştir. Benzer olarak, nateglinidin propranolol, glibenklamid, nikardipin, varfarin, fenitoin, asetilsalisilik asit ve tolbutamidin serum protein bağlanması üzerine hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

Artmış hipoglisemi riskinden dolayı nateglinid ile alkol kullanımından sakınılmalıdır.

Alfaalfa, aloe, yaban mersini, kudret narı, dulavrat otu, kereviz, damiana, çemen otu, garcinia, sarımsak, zencefil, Amerikan ginsengi, gurmar, hatmi ve ısırgan otu antidiyabetik ilaçların hipoglisemik riskini arttırabileceğinden nateglinid ile birlikte bu bitkilerin kullanımından kaçınılmalıdır. St. John otu nateglinid düzeylerini veya nateglinidin etkisini düşürebilir.

Alfa lipoik asit ile ilişkili;

Alfa lipoik asit ile birlikte kullanıldığında sisplatin'in etkisi azalabilir.

Alfa lipoik asit metal şelat oluşturu bir maddedir. Bu sebeple metal bileşikleriyle birlikte uygulanmamalıdır (örn., demir preparatları, magnezyum preparatları, kalsiyum içerdiğinden süt ürünleri). Alfa lipoik asitin toplam günlük dozu kahvaltıdan 30 dakika önce alınmışsa, demir ve/veya magnezyum preparatları öğle veya akşam alınmalıdır.

Alfa lipoik asit ile tedavinin başlangıcında insülin ve oral antidiyabetiklerin hipoglisemik etkileri şiddetlenebileceğinden kan glukoz düzeyinin düzenli ölçülmesi önerilir. Bazı vakalarda, şeker eksikliği (hipoglisemi) semptomlarını önlemek için insülin veya oral antidiyabetiklerin dozlarının azaltılması önemli olabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Alfa lipoik asit ile yapılan üreme toksikolojisi çalışmaları fertilitate, erken embriyonik gelişim ve bunun ötesinde fetüs üzerine zararlı etkilerinin olduğunu göstermemiştir.

NAT-ALA gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz 4.3 Kontrendikasyonlar).

Gebelik dönemi

Sıçanlar ve tavşanlarda nateglinid ile teratojenik etki gözlenmemiştir. Gebe kadınlarda bu konuda herhangi bir deneyim bulunmadığından, NAT-ALA'nın gebe kadınlardaki ilaç emniyeti değerlendirilemez. Diğer oral antidiyabetik ilaçlar gibi NAT-ALA da, gebelik sırasında kullanılması önerilmeyen ilaçlardandır.

Alfa-lipoik 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).

Laktasyon dönemi

Nateglinidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, nateglinidin sütle atıldığını göstermektedir. Alfa-lipoik asidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Alfa lipoik asidin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da NAT-ALA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve NAT-ALA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

İnsanlarda nateglinidin anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmediğinden, anne sütüyle beslenen bebeklerde hipoglisemi gelişmesi mümkündür. Bu nedenle de, bebeğini emziren anneler nateglinid kullanmamalıdır (bkz 4.3 Kontrendikasyonlar).

Üreme yeteneği/Fertilite

Nateglinid ile ilişkili klinik öncesi veriler, üreme toksisitesi modellerinde elde edilen sonuçlara göre insanlar için özel bir tehlikenin söz konusu olmadığını göstermiştir (bkz bölüm 5.3).

Alfa lipoik asit ile hayvanlarda yapılmış üreme toksikolojisi çalışmaları, üreme yeteneği/fertilite üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nateglinid hipoglisemiye neden olabilir, hastalar araç veya makine kullanırken oluşabilecek hipoglisemi riskine karşı önlem almaları konusunda uyarılmalıdır. Hasta hipoglisemi semptomlarını bilmiyorsa veya hipoglisemi sık aralıklarla geliyorsa, hasta araç ve makine kullanmada oluşabilecek risklere karşı özellikle uyarılmalıdır. Araç kullanma uygunluğu bu koşullar altında değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Nateglinid

Nateglinid ile yapılan çalışmalarda aşağıdaki yan etkiler gözlemlenmiştir. İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

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 çalışmalarda tip 2 diyabetli yaklaşık 2400 hasta nateglinid ile tedavi edilmiştir.

Hastaların yaklaşık 1200'ü 6 ay veya daha fazla, yaklaşık 190'ı 1 yıl veya daha uzun süreli tedavi görmüştür.

Klinik araştırmaların bütün tedavi kollarında hipoglisemi nispeten seyrek bulunmuştur. Nateglinid alan hastalarının yalnızca %0.3'ü hipoglisemiye bağlı olarak tedaviyi bırakmıştır. Özellikle ishal ve bulantı gibi gastrointestinal semptomlarda nateglinid ve metformin kombinasyonu alan hastalarda tek başına metformin alanlarla kıyaslandığında herhangi bir artış gözlenmemiştir. Aşağıda kontrollü klinik çalışmalarda nateglinid alan hastalarda plasebo alanlara göre daha sık ortaya çıkan olayların bir listesi sunulmaktadır.

Nateglinid

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, öksürük, grip benzeri semptomlar

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Kızarıklık, döküntü gibi hipersensitivite reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi belirtileri (terleme, sersemlik, titreme, güçsüzlük, açlık, çarpıntı, yorgunluk, bulantı), ürik asit artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: İshal, kilo alımı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı, artropati

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın: Kazayla travma

Pazarlama sonrası deneyim

Seyrek olarak döküntü, kaşıntı ve ürtiker gibi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir.

Benzer şekilde sarılık, kolestatik hepatit ve karaciğer enzimlerinde artış raporlanmıştır.

Alfa lipoik asit

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek: Bulantı, kusma, mide-barsak ağrısı, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Deride kızarıklık, ürtiker, kaşıntı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi (baş dönmesi, terleme, baş ağrısı ve görme bozuklukları gibi semptomlarla)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Tat alma bozukluğu

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nateglinid

Yapılan bir klinik çalışmada, nateglinidin 7 gün boyunca günde 720 mg'a kadar artan dozlarda uygulanmış ve iyi tolere edilmiştir. Klinik çalışmalarda, nateglinidin doz aşımıyla ilgili hiçbir deneyim yoktur. Ancak olası bir aşırı doz, glukoz düzeyini düşürücü etkinin abartılmasıyla ve bununla birlikte hipoglisemi semptomlarının gelişmesiyle sonuçlanabilir.

Tedavi

Bilinç kaybının veya nörolojik bulguların eşlik etmediği hipoglisemi semptomları, oral glukoz kullanılarak ve pozolojide ve/veya yemek saatlerinde gerekli değişiklikler yapılarak tedavi edilmelidir. Koma, kriz veya diğer nörolojik semptomlarla birlikte gelişen ciddi hipoglisemi reaksiyonları, intravenöz glukoz verilerek tedavi edilmelidir. Nateglinid, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlı bulunduğundan diyaliz, ilacın kandan uzaklaştırılması amacıyla kullanılabilecek etkili bir yöntem değildir.

Alfa lipoik asit

Doz aşımı durumunda bulantı, kusma ve baş ağrısı olabilir.

10 g ve 40 g arasındaki alfa lipoik asit oral dozların alkolle birlikte kazara veya intihar amaçlı kullanımı ile bazen ölümlü sonuçlanabilen ciddi intoksikasyon belirtileri görülmüştür. İntoksikasyonun klinik belirtileri psikomotor rahatsızlık veya bilincin bulanması şeklinde kendini belli edebilir. Daha ileri durumlarda tipik olarak genelleşmiş konvülsyonlar ve laktat asidoz gelişimi, şok, rabdomiyoliz, hemoliz, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), kemik iliği depresyonu ve çoklu organ yetersizliği tanımlanmıştır.

Tedavi:

Alfa lipoik asit (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 grubu: Kan şekerini düşüren diğer ilaçlar, insülinler hariç ve sindirim sistemi ve metabolizma ile ilgili çeşitli ürünler

ATC kodu: A10BX03 (nateglinid) ve A16AX01 (alfa lipoik asit)

Etki mekanizması

Nateglinid, kimyasal ve farmakolojik bakımdan diğer antidiyabetiklerden farklı olan bir aminoasit (fenilalanin) türevidir. Erken faz insülin salgılanmasını sağlayarak, yemekten sonraki kan şekeri ve HbA_{1c} yükselmesini azaltır.

Erken faz insülin salgılanması, normal glisemi kontrolünün devam ettirilmesi açısından temel bir mekanizmadır. Nateglinid, yemekten önce alındığında, tip 2 diyabet hastalarında ortadan kalkmış olan, erken veya ilk faz insülin salgılanmasını yeniden sağlar. Bu etki, pankreastaki beta-hücrelerinde bulunan K⁺ATP kanalıyla hızla gerçekleşen, geçici bir etkileşim sayesinde meydana gelir. Elektrofizyoloji çalışmaları nateglinidin pankreas beta- hücrelerindeki K⁺-ATP kanallarındaki selektivitesinin, kardiyovasküler hücrelerdeki K⁺ATP kanallarındaki selektivitesinin 300 katından daha fazla olduğunu göstermiştir.

Nateglinid hızla emilir. Tip 2 diyabetik hastalarda nateglinidin oral olarak verilmesinden sonraki 15 dakika içerisinde yemeğe karşı insülinotropik yanıt meydana gelmektedir. Bu gelişme, yemek sonrasındaki kan glukoz düzeyi yükselmelerini engeller. İnsülin düzeyleri, 3-4 saat içerisinde başlangıç değerine dönerek, gecikmiş hipoglisemiye eşlik ettiği gösterilmiş olan yemek sonrası hiperinsülinemiye azaltır. Nateglinid vücuttan hızla atılır.

Pankreastaki beta-hücrelerinde nateglinid etkisiyle gerçekleşen insülin salgılanması, kandaki glukoz düzeylerine göre ayarlanır ve glukoz düzeyleri düştükçe, salgılanan insülin miktarı da azalır. Aksine yemeklerle birlikte glukoz infüzyonu uygulanması, insülin salgısının açıkça artmasıyla sonuçlanır. NAT-ALA, plazma glukoz düzeyleri düşük olduğunda insülin salgılanmasını daha az uyarması, örneğin bir öğün atlandığı zamanlarda görülebilecek hipoglisemiye karşı ilave bir korunma sağlar.

Klinik çalışmalarda nateglinidin tek başına kullanılması, HbA_{1c} ve yemek-sonrası kan şekeri düzeyi ölçümleriyle de gösterildiği gibi, gliseminin daha iyi kontrol altına alınmasıyla sonuçlanmıştır. Öncelikle açlık kan şekeri üzerinde etkili bir ilaç olan metforminle birlikte kullanıldığında HbA_{1c} üzerindeki etkinin, etki mekanizmalarının birbirini tamamlayıcı

nitelikte olması nedeniyle, her iki ilacın tek başına kullanılmasına kıyasla daha fazla olduğu (sinerjik etki) gözlemlenmiştir.

Nateglinidin, insülin duyarlılığını artıran bir ilaç olan troglitazon ile birlikte kullanılması, her 2 ilacın tek başlarına kullanılmasına kıyasla HbA_{1c} düzeylerinin istatistik anlam taşıyacak şekilde daha fazla düzelmesiyle sonuçlanmıştır.

En az 3 ay boyunca yüksek doz sülfonilürelerle stabilize olmuş durumdaki hastaların doğrudan doğruya nateglinid monoterapisine başlayarak bu ilacı 24 hafta süreyle kullandığı bir çalışmada, FPG ve HbA_{1c} düzeylerinin artmasından da anlaşıldığı gibi, glisemi kontrolünde azalma meydana gelmiştir.

Alfa lipoik asit

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

Diabetes mellitusa bağlı hiperglisemi kan damarlarının matriks proteinlerinde glukoz toplanmasına ve "Glukozilasyon Son Ürünlerinin" oluşmasına neden olur. Bu işlem endonöral kan akımı azalmasına ve periferik sinirlere hasar veren serbest oksijen radikallerinin artan üretimi ile bağlantılı endonöral hipoksi/iskemi'ye neden olmaktadır. Ayrıca, periferik sinirde glutatyon gibi antioksidanların tükenmesi gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan araştırmalarda alfa-lipoik asit endonöral kan akımını zenginleştiren, glutatyonun fizyolojik antioksidan düzeyini artıran ve diyabetik sinirde serbest oksijen radikallerini azaltan antioksidan gibi streptozotosin kaynaklı diyabette indüklenen biyokimyasal işlemler ile etkileşir. Deneysel olarak görülen bu etkiler periferik sinir fonksiyonlarının alfa-lipoik asit ile düzeltilebileceğini göstermektedir. Diyabetik polinöropatide, yanma hissi, ağrı, uyuşma ve karıncalanma gibi parestezi, his bozuklukları ile gözlenen duyuşsal bozukluklar için uygundur.

Alfa-lipoik asit ile diyabetik 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 yürütülen çok merkezli, plasebo-kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Nateglinid

Nateglinid, kimyasal ve farmakolojik bakımdan diğer antidiyabetiklerden farklı olan bir aminoasit (fenilalanin) türevidir. Oral uygulamayı takiben hızla emilir, biyoyararlanımı % 72 olarak bulunmuştur. Nateglinidin etki mekanizması; erken faz insülin salgılanmasını sağlamak, yemekten sonraki kan şekeri ve HbA1c yükselmesini azaltmaktır.

Emilim:

Nateglinid yemekten önce alınmasından sonra, hızla emilerek 1 saatten daha kısa bir süre içerisinde plazmadaki ortalama maksimal düzeylere (Cmaks) ulaşır. Oral solüsyon içerisindeki nateglinid, hızla ve neredeyse tamamen (\geq %90) emilir. Mutlak oral biyoyararlanım oranının %72 olduğu hesaplanmıştır.

Dağılım:

Nateglinidin, kararlı plazma düzeylerindeki dağılım hacminin yaklaşık 10 litre olduğu bulunmuştur. In vitro çalışmalar nateglinidin, öncelikle albümin ve daha az olarak alfa-1 asit glikoprotein olmak üzere serum proteinlerine yüksek oranda (%97-99) bağlandığını göstermiştir. Bu bağlanmanın derecesi, 0.1-10 µg nateglinid/ml arasında değişen test sınırları içerisinde, ilacın plazma konsantrasyonundan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

Nateglinid, vücuttan uzaklaştırılmadan önce, karma fonksiyonlu oksidaz sistemi tarafından geniş kapsamlı olarak metabolize edilir. İnsanlardaki başlıca nateglinid metabolitleri; izopropil yan-zincirinin metil karbonu ya da metil gruplarından birinde hidroksilasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu ana metabolitlerin aktivitesi, asıl molekülün aktivitesinin sırasıyla 5-6'da biri ve üçte biri kadardır. Minör metabolitler ise bir diol, bir izopropen ve nateglinidin açıl glukuronid(ler)i şeklindedir; bunlardan yalnızca izopropen, aktiviteye sahiptir ve bu aktivite, neredeyse nateglinidin aktivitesi kadar güçlüdür. Gerek in vitro gerekse in vivo deneylerden elde edilen veriler nateglinidin öncelikle (%70 oranında) sitokrom P450 (CYP) 2C9 izoenzimi; daha az olarak da CYP3A4 tarafından metabolize edildiğini göstermektedir.

Eliminasyon:

Nateglinid ve metabolitleri, vücuttan hızla ve tamamen atılır. ¹⁴C ile işaretlenmiş nateglinidin dozunun yaklaşık %75'i, dozu izleyen 6 saat içerisinde idrara çıkmış durumdadır. Karbon-14 ile işaretlenmiş nateglinid dozunun büyük bölümü (%83'ü) idrarla, %10'u dışkıyla vücuttan atılır. Dozun %6-16'sı, hiç değişmeden idrara çıkar. Gönüllülerin ve tip 2 diyabet hastalarının katıldığı bütün çalışmalarda nateglinidin plazma konsantrasyonları hızla azalmış ve eliminasyon yarı-ömrü ortalama 1.5 saat olmuştur.

Günde 3 defa 240 miligrama kadar çıkan dozlar kullanıldığında, eliminasyon yarı-ömrünün kısa olmasına uygun bir şekilde, nateglinid birikmemektedir.

Doğrusal/Doğrusallık Olmayan Durum:

Bir hafta boyunca her yemekten önce 60-240 mg arasında nateglinid kullanan tip 2 diyabet vakalarındaki nateglinid farmakokinetiğinin, hem EAA hem Cmaks değerleri bakımından lineer karakter taşıdığı ve maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşılması için geçen sürenin (tmaks), doza bağlı olarak değişmediği görülmüştür.

Besinlerin etkisi:

Yemeklerden sonra verilmesi, nateglinidin emilme derecesini (EAA değerini) etkilemez. Ancak Cmax değerinde azalma ve doruk plazma konsantrasyon süresi ile karakterize emilim hızında gecikme meydana gelir, tmax değeri uzar. Bu nedenle nateglinidin yemekten önce alınması önerilmektedir. İlaç genellikle, yemekten önceki 1 dakika içerisinde alınır ama yemekten önceki 30 dakika içerisinde de alınabilir.

Alfa lipoik asit

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Alfa lipoik asidin büyük bir bölümü yan zincir oksidasyonu ile metabolize olur. İnsanlarda alfa lipoik asit esas olarak S-metilasyon ve beta oksidasyon yoluyla metabolize edilir.

Dolaşımda bulunan başlıca metabolitleri 6,8 bismetiltiyo-oktanoik asit, 4,6-bismetiltiyo-heksanoik asit ve 2,4- bismetiltiyo-butanoik asittir. İdrarda çoğunlukla konjuge formlarına rastlanmaktadır.

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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Alfa lipoik asit 50-600 mg doz aralığında doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlılar:

Yaş nateglinidin farmakokinetik özelliklerini etkileyen bir faktör olmadığından yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda:

Tip 2 diyabetli ve orta ila şiddetli derecede böbrek yetmezliği olan ve diyaliz uygulanmayan hastalarda (CrCl 15-50 mL/dk) görünür klerens, EAA ve Cmaks değerlerinin eşleştirilmiş sağlıklı deneklerdekine yakın olduğu görülmüştür. Tip 2 diyabetli ve böbrek yetmezliği olan ve diyaliz uygulanan hastalarda ilaca genel maruziyetin azaldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte hemodiyaliz hastalarında plazma proteinlerine bağlanma düzeylerinde de eşleştirilmiş sağlıklı deneklerdekine göre azalmaların ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Dört gün boyunca 600 mg/gün alfa lipoik asit ağır böbrek fonksiyon bozukluğu ve son evre böbrek hastalığı olan kişilere verilmiştir. İdrarla atılan dozun ortalama yüzdesi sağlıklı gönüllülerde 0,2 iken ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 0,05 olduğu bulunmuştur. Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda hemodiyaliz ile dozun %4'ü atılmıştır. Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu ve son evre böbrek hastalığı olan hastalarda kreatinin klerensinin alfa lipoik asidin farmakokinetik özelliklerini etkilemediği gözlenmiştir. Hemodiyaliz alfa lipoik asidin anlamlı ölçüde etkilememiştir. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda alfa lipoik asit dozunun ayarlanması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda:

Hafif derecede karaciğer yetmezliği bulunan diyabetik olmayan hastalarda nateglinide pik ve toplam maruziyetin eşleştirilmiş sağlıklı deneklerdekine göre %30 artış gösterdiği gözlenmiştir. Nateglinid kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Cinsiyet:

Erkekler ve kadınlardaki nateglinid farmakokinetiği arasında klinik önemi olan hiçbir fark yoktur. Dolayısıyla, cinsiyete dayanan herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

İrk:

Beyaz ırk, siyah ırk ve diğer etnik kökenler arasında gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetik analizinde elde edilen bulgular ırkın nateglinidin farmakokinetik özellikleri üzerinde küçük bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nateglinid

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, fertilité toksisitesi ve doğum sonrası gelişim ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayanılarak prelinik veri insanlar için özel bir risk ortaya koymamıştır. Nateglinid sıçanlarda teratojenik bulunmamıştır. Tavşanlarda anne için toksik dozlarda safra kesesinin bulunmadığı fetus insidansı daha yüksek bulunmuştur.

Alfa lipoik asit

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Avicel pH 102

Povidon

Kroskarmelloz sodyum (ac-di-sol)

Magnezyum Stearat

Hidroksi Propil Selüloz

Kırmızı demir oksit (E 172ii)

Titanyum dioksit (E 171)

FD&C Blue #2 /Indigo Carmine Aluminum Lake (E 132)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

90 film kaplı tablet PVC Alüminyum blister ambalajda ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ:

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Caddesi

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 2 / 2

Güngören / İSTANBUL

Tel: 0 212 481 20 95

Fax: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

237/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ