

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİOPATİ-B 600 mg/250 mg/1 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet etkin madde olarak 600 mg alfa lipoik (tioktik) asit, 250 mg Vitamin B₁ ve 1 mg Vitamin B₁₂ içerir.

Yardımcı maddeler:

Günbatımı sarısı alüminyum lak
(Kaplama ajanı Sheffcoat Green 1349G51 içeriğinin %0,075'dir.)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Açık yeşil renkli, oval, bikonveks film tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Klinik veya subklinik B₁, B₁₂ vitaminlerinin birlikte eksikliğinin veya eksikliği için risk faktörünün bulunduğu periferal (sensomotor) diyabetik polinöropatili hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük doz; kahvaltıdan yaklaşık 30 dakika önce tek doz olarak alınan TİOPATİ-B'dir. Diyabetik polinöropati gibi kronik hastalıklarda uzun dönemli tedavi gerekebilir.

Uygulama şekli:

TİOPATİ-B 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:

Alfa lipoik asit açısından böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel çalışma yürütülmemiştir.

Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde kullanımına ait yeterli klinik deneyim olmadığından, TİOPATİ-B çocuklarda kullanılmamalıdır. (bkz. bölüm 4.3.)

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (>65 yaş) özel çalışma yürütülmemiştir. Özel bir doz önerisi verilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İlacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda TİOPATİ-B kullanımı kontrendikedir.

Laktasyonda kullanılmamalıdır

Çocuklarda ve ergenlerde TİOPATİ-B uygulaması için yeterli klinik tecrübe mevcut değildir. Bu sebeple ürün bu yaş gruplarında kullanılmamalıdır.

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Leber hastalığı olanlarda optik atrofi riskini artırabileceğinden vitamin B₁₂'nin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Ciddi megaloblastik anemisi olan hastalarda vitamin B₁₂ ile yoğun bir tedavi uygulandığında hipokalemi, trombositoz ve ani ölüm gelişebilir.

Vitamin B₁₂ konsantrasyonunun azalması ya da maksimum doz alımı ile konsantrasyonda anormal düşüş olması durumunda, 3 aydan daha uzun süre yetersiz tedavi alınırca geri dönüşümsüz nörolojik hasar meydana getirebilir.

Folat eksikliği; gösterilmemiştir ancak, terapötik cevabı gölgeleyebilir.

TİOPATİ-B uygulaması sonrasında klinik önemi olmayan anormal idrar kokusu gözlenebilir.

İnsülin otoimmün sendromu

Tioktik asit ile tedavi sırasında insülin otoimmün sendromu vakaları bildirilmiştir. HLA-DRB1*04:06 ve HLA-DRB1*04:03 allelleri güib insan lökoist antijen genotipli hastalar, tioktik asitle tedavi edildiğinde insülin otoimmün sendromu 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.

TİOPATİ-B içeriğinde bulunan günbatımı sarısı alüminyum lak alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

B₁ vitamini (tiamin):

- Tiosemikarbazon ve 5-fluorourasil, tiamin etkinliğini inhibe eder.
- Antiasitler tiamin emilimini inhibe ederler.

Laboratuvar testi

- Tiamin, Ehrlich reaktifi kullanılarak yapılan ürobilinojen tayininde yanlış pozitif sonuçların görülmesine neden olabilir.
- Yüksek tiamin dozları, serum teofilin konsantrasyonlarının spektrofotometrik tayinini engelleyebilir.

B₁₂ vitamini:

Aşırı miktarda iki haftadan uzun süre alkol alımı, aminosalisilatlar, kolşisin, veya özellikle aminoglikozidlerle kombinasyonu, histamin (H₂) reseptörü antagonistleri, metformin ve ilgili biguanidler, oral kontraseptifler ve proton pompası inhibitörleri gastrointestinal kanaldan B₁₂ vitamini absorpsiyonunu azaltabilir; bu tedavileri alan hastalarda B₁₂ vitamini gereksinimi artar.

Antibiyotikler, serum ve eritrosit B₁₂ vitamini konsantrasyonu mikrobiyolojik ölçüm metodunu etkileyebilir ve yalancı düşük sonuçlara neden olabilir.

Yüksek ve devamlı folik asit dozları kanda B₁₂ vitamini konsantrasyonunu düşürebilir.

Askorbik asit, vitamin B₁₂'yi tüketebilir. Vitamin B₁₂'nin oral olarak alımından 1 saat sonra büyük miktarda C vitamininden sakınmak gerekir.

Alfa lipoik asit:

TİOPATİ-B ile birlikte kullanıldığında sisplatin'in etkisi azalabilir.

Alfa lipoik asit metal şelat oluşturucu bir maddedir. Bu sebeple metal bileşikleri ile birlikte uygulanmamalıdır (örn. demir ürünleri, magnezyum ürünleri, kalsiyum içerikleri sebebiyle süt ürünleri). Eğer TİOPATİ-B kahvaltıdan 30 dakika önce alınmışsa, demir ve/veya magnezyum preparatları öğle veya akşam alınmalıdır.

İnsülin ve diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların hipoglisemik etkilerini şiddetlendirebileceğinden kan glukoz düzeyinin düzenli ölçülmesi tavsiye edilir. Bazı vakalarda, hipoglisemi semptomlarından kaçınmak için insülin ve/veya oral antidiyabetiklerin dozlarının azaltılması gerekli olabilir.

Düzenli alkol tüketimi, nöropatik klinik tablonun ortaya çıkması ve ilerlemesi için belirgin bir risk faktörünü temsil eder ve bu sebeple TİOPATİ-B ile tedavide başarıyı azaltabilir. Bu yüzden diyabetik nöropatili hastalara mümkün olduğunca alkolden uzak durmaları tavsiye edilir. Bu durum aynı zamanda tedaviye ara verilen dönemler için de geçerlidir.

Besinlerle etkileşimi

TİOPATİ-B'nin içeriğinde bulunan alfa lipoik asidin emilimi yiyeceklerle birlikte alındığında azalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerinde herhangi bir etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hastaya yönelik potansiyel yarar, fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda TİOPATİ-B kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Alfa lipoik asidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. TİOPATİ-B emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TİOPATİ-B'nin 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

TİOPATİ-B içeriğinde bulunan B₁ vitamini, B₁₂ vitamini ve alfa lipoik asit ile bildirilen yan etkilerde sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

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).

B₁ vitamini/B₁₂ vitamini:

Listelenen istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Bu sebeple, her biri için sıklık bilgisi verilmesi mümkün değildir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar, ürtiker, yüz ödemi, hırıltılı solunum, eritem, döküntüler ve kabarcıklar dahil olabilir

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş dönmesi, baş ağrısı, periferik nöropati, somnolans, parestezi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları*

Bilinmiyor: Hırıltılı solunum
*Yalnızca alerjik reaksiyon bağlamında

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: İshal, dispepsi, bulantı, karın ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Döküntüler, eritem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Anormal idrar kokusu

Araştırmalar

Bilinmiyor: Aspartat aminotransferazda artış, kan folat düzeylerinde azalma

Alfa lipoik asit:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Deride kızarıklık, ürtiker ve kaşıntı gibi alerjik reaksiyonlar

Bilinmiyor: İnsülin otoimmün sendromu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Kan glukoz düzeyinde düşme.*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi*

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

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozuklukları*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Çok seyrek: Gastrointestinal semptomlar (bulantı, gastrik ve intestinal ağrı, 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 reaksiyonların 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

Bu ürünün önerildiği şekliyle kullanılması halinde bir doz aşımına neden olabileceğine dair hiçbir kanıt yoktur.

B₁ vitamini/B₁₂ vitamini:

Bir doz aşımı vakası kapsamında ortaya çıkan semptomlar, duyuşal nöropati ve nöropati sendromları, bulantı, baş ağrısı, parestezi, somnolans, serum AST düzeyinde (SGOT) artış ve serum folik asit konsantrasyonlarında azalmadır. Tedavi durdurulduğu takdirde etkiler düzelir.

Alfa lipoik asit:

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

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

Tedavi:

TİOPATİ-B 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 ile Kombine Vitamin B Kompleks

ATC kodu: A11EX

TİOPATİ-B etkin madde olarak B₁, B₁₂ vitamini ve alfa lipoik asit içerir ve oral yoldan kullanılır. TİOPATİ-B'nin içinde bulunan etkin maddeler hücreşel enerji üretimi, protein ve nükleik asit metabolizmasında hayati öneme sahiptir.

B₁ vitamini (tiamin) karbonhidratların sentezinde anahtar rolü oynayan bir dizi enzimin koenzimini oluşturur. Günlük asgari tiamin gereksinimi, absorbe edilen karbonhidrat miktarıyla doğrudan ilgilidir. Bu nedenle, yüksek karbonhidrat içerikli beslenme söz konusu olduğu zaman B₁ vitamini gereksinimi de artar. Fazla miktarda alındığı zaman B₁ vitamini nöral uyarı iletimini suprese eder ve analjezik etki gösterir. B₁ vitamini yetersizliği ise kardiyomyopati ya da bir beyin rahatsızlığı olan Vernicke sendromuna neden olur.

B₁₂ vitamini, tetrahidrofolik asit rejenerasyonunda önemli bir reaksiyon olan DNA sentezi ve metiyonin oluşumu dahil çeşitli reaksiyonlarda koenzim olarak yer alır. İşlevi tam olarak bilinmemekle beraber, proteinlerin metabolizmasında yer alır. B₁₂ vitamininin eritrositlerin olgunlaşmasında da önemli bir işlevi vardır. B₁₂ vitamini yüksek dozlarda alındığı takdirde analjezik etki gösterir. Vejetaryenlerde B₁₂ vitamini eksikliği görülebileceğinden takviye edilmelidir.

B₁ ve B₁₂ vitaminlerinin farmakolojik dozlardaki bileşimi antialjik, antinevritik, detoksifiye edici ve antianemik özellikler gösterir. Doğada da bir arada bulunan bu vitaminler başta sinir sistemi hücreleri olmak üzere hücrelerin metabolizması üzerindeki fonksiyonları bakımından birbirini tamamlarlar. Sonuç olarak söz konusu vitaminlerin tek tek kullanılması ile sağlanacak etkinin çok üstünde bir etki gösterir.

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

Diabetes mellitusa bağlı hiperglisemi, kan damarlarının matris 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 üretiminin artması ile bağlantılı endonöral hipoksi/iskemiye neden olmaktadır. Ayrıca, periferik sinirde antioksidan ajanların (glutatyon gibi) tükenmesi de gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, streptozotisin ile oluşturulmuş diyabet, sonrasında yukarıda tanımlanan biyokimyasal olaylara neden olmuştur. Alfa-lipoik 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 antioksidan olarak etki göstermiştir.

Alfa lipoik asit, hidroksil ve singlet oksijen serbest radikallerini nötralize eder. Tiyol-disülfid değiş tokuşu yapabilen bir antioksidandır. Reaktif oksijen türleri ile reaksiyona girer, glutatyon ve vitaminler gibi diğer metabolitleri indirgeyerek hücrel redoks durumunun sağlıklı sınırlar içinde kalmasını sağlar. Hücre kültürü deneylerinde glukoz transportörü GLUT 4'ün hücre membranında toplanmasını sağlayarak hücrelere glukoz alımını artırdığı gösterilmiştir.

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

B1 vitamini (tiyamin):

Emilim:

B₁ vitamini, büyük kısmı proksimal ince barsakta olmak üzere insanlarda hızlı absorbe olur. Bir tanesi düşük fizyolojik konsantrasyonlarda (<2 mcm) bir taşıyıcı (carrier) temelli taşıma yoluyla, diğeri ise daha yüksek konsantrasyonlardan pasif difüzyon yoluyla gerçekleşen iki mekanizma vardır. Absorbsiyon genellikle yüksektir, ancak insanlardaki intestinal absorpsiyon hız açısından sınırlıdır. Yüksek dozlarda oral uygulanan B1 vitamininin toplam absorbe olan kısmı 4-8 mg ile sınırlıdır.

B₁ vitamini ihtiyacı, karbonhidratların alımıyla doğrudan bağlantılıdır: 1000 kalori başına 0,5 mg. Yüksek kalorili ve özellikle yüksek karbonhidratlı besin alımı, bağlantılı olarak tiamin gereksinimini artırır. Alkoliklerde, sirozlu hastalarda ve malabsorbsiyon durumunda emilimi azaltmaktadır.

Dağılım:

Yetişkin insanlardaki toplam ortalama B₁ vitamini miktarı yaklaşık 30 mg'dır. En yüksek içeriğe sahip organ genellikle kalptir (100 g başına 0,28-0,79 mg); bunu böbrek (0,24-0,58), karaciğer (0,20-0,76) ve beyin (0,14-0,44) izler. Omurilik ve beyindeki B₁ vitamini seviyesi periferel sinirlerdekinin yaklaşık iki katıdır. Tam kan B₁ vitamini, 5-12 mcg/100 mL aralığında değişir; %90'ı kırmızı kan hücreleri ve lökositlerde bulunur. Lökositlerde bulunan konsantrasyon, kırmızı kan hücrelerinde bulunan konsantrasyondan 10 kat daha fazladır. B₁ vitamininin vücuttaki yapım ve yıkım hızı nispeten daha yüksektir ve hiçbir zaman dokularda yüksek miktarda depolanmaz. Dolayısıyla sürekli tedarik edilmesi gerekir. Yetersiz alım, biyokimyasal ve ardından klinik yetmezlik belirtilerine neden olabilir. B₁ vitamini alımı 100 g vücut ağırlığı başına yaklaşık 60 mcg olduğunda (veya 70 kg başına 42 mg) ve toplam vücut B₁ vitamini 2mcg/g'ye geldiğinde (veya 70 kg başına 140 mg), dokuların birçoğunda bir plato düzeyine ulaşır.

Kan-beyin bariyeri dahilinde gerçekleşen B₁ vitamini aktarımında, iki farklı mekanizma daha rol oynar. Ancak kan-beyin bariyerindeki doyurulabilir mekanizma, barsakta görülen enerjiye- bağlı mekanizmadan ve membrana-bağlı fosfatazlara dayalı olan ve serebral korteks hücrelerinde görülen aktif taşıma sisteminden farklıdır.

Biyotransformasyon:

Oral (veya parenteral) tiamin, dokularda, hızla difosfata ve daha az miktarda trifosfat esterlerine dönüşür. Doku ihtiyaçlarını bağlanma ve saklama kapasitesini alan B₁ vitaminin tümü idrarla hızla atılır. Sıçanlarda, 10mcg/100 mg vücut ağırlığı (veya 70 kg başına 7 mg) tiamin parenteral alımının çoğalma için yeterli olduğu, ancak normal doku seviyelerinden daha az olduğu kanıtlanmıştır. Sinirlerin stimülasyonu, tri ve difosfatazlardaki eş zamanlı bir düşüşle birlikte tiamin veya monofosfat salınımına neden olur.

Eliminasyon:

Fizyolojik dozlarda uygulandığında idrarla değişmeden atılan B₁ vitamini miktarı ya çok azdır ya da hiç yoktur. B₁ vitamininin kullanılmayan kısmı vücutta birikmez, fazlası idrar yoluyla atılır. İnsanlarda, 2,5 mg'dan daha yüksek oral dozlar uygulandığında, üriner B₁ vitamini atılımında küçük bir artış olur. Vücuttaki B₁ vitamini yarı-ömrü 10-20 gündür. Serbest B₁ vitamini ve az miktardaki tiamin difosfat, tiokrom ve tiamin disülfite ek olarak, sıçan ve insanların idrarında yaklaşık 20 veya daha fazla B₁ vitamini metaboliti rapor edilmiştir, ancak bunlardan sadece altı tanesi gerçekten belirlenip tanımlanabilmiştir. Metabolitlerin atılan B₁ vitaminine kıyasla oranı, B₁ vitamini alımının düşmesiyle birlikte artar.

B₁₂ vitamini (kobalamin):

Emilim:

B₁₂ vitamini ve kobalamin terimleri, yüksek miktarda kobalt içeren bileşiklerden (korrinoidler) oluşan bir grubun üyelerinin tümüne atıf yapar.

Korrinoidler, insan metabolizmasındaki aktif olan iki kobalamin koenzimine dönüşebilirler. Siyanokobalamin, piyasada mevcut bulunan B₁₂ vitamini formudur.

Kobalaminler, iki farklı mekanizmayla emilirler: bir aktif mekanizma (protein temelli) ve bir difüzyon-tipi mekanizma. Sağlıklı bir mide, intrinsik faktör (gıdayla stimüle edildikten sonra midenin parietal hücrelerinin salgıladığı bir glikoprotein), pankreatik yeterlilik ve fonksiyonları normal çalışan terminal ileum gerektiren aktif proses yoluyla, az miktarda B₁₂ vitamini emilir. Midede, gıdaya bağlı B₁₂, asit ve pepsin karşısında proteinlerden ayrılarak dağılır. Daha sonra, serbest kalan B₁₂, tükrük bezleri ve gastrik mukoza aracılığıyla salgılanan R proteinlerine (haptokorinler) bağlanır. İnce barsakta pankreatik proteazlar R proteinlerini kısmen bozundurlar ve serbest kalan B₁₂ intrinsik faktöre bağlanır. Ortaya çıkan intrinsik faktör ve B₁₂ kompleksi, ileal mukozada spesifik reseptörlere bağlanır; kompleksin internalizasyonundan sonra, B₁₂ enterosite girer. Yaklaşık 3 ila 4 saat sonra, B₁₂ dolaşıma dahil olur. 10 mcg'ye kadar olan doz seviyelerinde, bu mekanizmanın etkinliği yaklaşık %50'dir. 10 mcg'den yüksek doz seviyelerinde, emiliminin verim ve etkinliği düşer. İkinci absorpsiyon mekanizması çok düşük bir hızda dilüsyon yoluyla gerçekleşir ve yaklaşık %1'e tekabül eden bir verim ve etkinlik gösterir ve sadece 100 mcg seviyesini aşan oral dozlarda kantitatif olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç alınmasını sağlar. İntrinsik faktörde bir yetmezlik varsa (penisiyöz anemideki durum), B₁₂ malabsorpsiyonu ortaya çıkar; bu rahatsızlık tedavi edilmezse, potansiyel olarak düzeltilemez nörolojik hasar ve yaşamsal tehlike teşkil eden anemi ortaya çıkar. Omeprazol ve lansoprazol gibi ilaçlar gastrik asit ve pepsin salgılanmasını azalttığından dolayı B₁₂ vitamini absorpsiyonu etkilenmektedir.

Dağılım:

Plazma ve dokudaki predominant formları metilkobalamin, adenzilkobalamin ve hidroskobalaminidir. Metilkobalamin, toplam plazma kobalaminin %60-%80'ini oluşturur. Normal insanlarda kobalaminler, esas olarak, ortalama miktarı 1,5 mg olduğu karaciğerde bulunurlar. Böbrekler, kalp, dalak ve beyin her biri yaklaşık 20-30 mcg içerir. Yetişkin insanlar için hesaplanan toplam vücut içeriğine ilişkin ortalama değerler 2-5 mg'dır. Hipofiz bezi, organlar/dokular arasında en yüksek gram başına konsantrasyon miktarına sahip dokudur. Adenzilkobalamin, hücrel dokuların tümü arasında majör kobalaminidir, karaciğerde yaklaşık %60-70 ve diğer organlarda yaklaşık %50 oranına tekabül eder.

Diyette alınan B₁₂ vitamini proteinlere yüksek oranda bağlanır. B₁₂ vitamini karaciğer, kemik iliği ve plasenta dahil diğer dokulara dağılım göstermektedir. Sağlıklı bir bireyin depo edebileceği B₁₂ vitamin miktarı 1-11 mg arasındadır.

Biyotransformasyon:

B₁₂ vitamini, intestinal mukozadan geçerken, vitamini hücrelere ulaştıran plazma taşıyıcı proteini transkobalamin II'ye aktarılır. Kobamid koenzimlerinin rol oynadıkları spesifik biyokimyasal reaksiyonlar iki tiptir: (1) kobalt atomuna kovalent bağlı olan 5-deoksiadenozin içerenler (adenzilkobalamin) ve (2) merkezi kobalt atomuna bağlı bir metil grubu bulunanlar (metilkobalamin). Koenzim metilkobalamin, bir folik asit kofaktöründen homosisteine bir transmetilasyon katalize eder ve metionin oluşturur. Bu reaksiyon, nükleik asit sentezi için önemli olan diğer tek karbon transferi reaksiyonlar için metillenmiş folat kofaktörünün serbest kalmasını sağlar. Diğer kobalamin koenzimi deoksiadenzilkobalamin, belirli aminoasitler ve tek-zincirli yağ asitlerinin bozunmasına ilişkin yolaktaki bir reaksiyon olan, etilmalonil-koenzim A'nın süksinil-koenzim A'ya dönüşümünü katalize eder.

B₁₂ vitamini yetmezliği, makrositik, megaloblastik anemiye, omurilik, beyin, optik ve periferik sinirlerin demiyelinasyonu kaynaklı nörolojik semptomlara ve diğer daha az spesifik semptomlara (örneğin dilağrısı, güçsüzlük) neden olur. Aneminin bulunmadığı durumlarda ve özellikle yaşlılarda, B₁₂ vitamini yetmezliğinin nöropsikiyatrik belirtileri görülür.

Eliminasyon:

Üriner, biliyer ve fekal yollar, temel atılım yollarıdır. Üriner atılım için sadece bağlanmamış plazma kobalamini mevcuttur ve dolayısıyla serbest kobalaminin glomerüler filtrasyonu aracılığıyla gerçekleşen üriner atılım minimum düzeyde seyrederek: Gün başına 0,25 mcg'ye kadar olan seviyelerde değişen oranlarda. Günde yaklaşık 0,5-5 mcg kobalamin, temelde safra olmak üzere sindirim sistemine salgılanır; en az %65-75'i, intrinsik faktör mekanizması yoluyla ileumda tekrar absorbe olur. Safra ve diğer intestinal sekresyon kanallarında gerçekleşen bu efektif B₁₂ enterohepatik dolaşımın geri dönüşümü, intrinsik faktör aktivitesindeki yetersizlikten dolayı penisiyöz anemi bulunması halinde işlev göstermez.

Vücuttaki toplam kayıp, gün başına 2-5 mcg arasında değişir. Dolayısıyla, günlük B₁₂ vitamini kaybı, toplam boyuttan bağımsız olarak, vücut havuzunun yaklaşık %0,1'ine tekabül eder (%0,05-0,2 aralığında).

Alfa lipoik asit:

Emilim:

Oral uygulama sonrası alfa lipoik asit insanlarda hızla emilir. İlk geçiş etkisinden dolayı oral uygulanan alfa lipoik asidin mutlak biyoyararlanımı (IV uygulama ile karşılaştırıldığında) yaklaşık olarak %20'dir. Oral alınan çözeltilerle karşılaştırıldığında, alfa lipoik asidin katı fomasit 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 mcg/mL olan doruk plazma değerleri 600 mg alfa lipoik asitin oral uygulanmasından 0.5 saat sonra ölçülebilmektedir.

Biyotransfomasyon:

Biyotransfomasyonu 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. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 25 dakikadır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bu ürünle yapılmış spesifik bir çalışma yoktur, içeriğindeki B vitaminlerinin prelinik emniyeti, geniş ölçüde belgelenmiştir.

Alfa lipoik asit:

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 karsinojenik potansiyeline dair bir bulgu gösterilememiştir. Nitrozo-dimetil amin (NDEA) ile ilişkili olan alfa lipoik asidin tümör geliştirici etkisi ile ilgili bir çalışmada, negatif sonuç alınmıştır.

c) Üreme toksisitesi

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil Selüloz LH21

Mikrokristalin Selüloz Tip 101

Hidroksipropil Selüloz LFP

İzopropil Alkol

Talk

Magnezyum Stearat

Krospovidon CL

Povidon K30

Saf Su

Kolloidal Silikondioksit

Sheffcoat Green 1349G51 *

** Hidroksipropilmetil Selüloz, 6 cps, Titanyum Dioksit, Triasetin/Gliserol Triasetat, Kuinolin Sarı Alüminyum Lake, FD&C Mavi # 2 / İndigotin, Alüminyum Lake (% 12-14 Boya), FD&C Sarı # 6 / Gün Batımı Sarısı, FCF Alüminyum Lake (% 17-19 Boya)*

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

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 90 tablet içeren Alüminyum-Alüminyum folyo blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mahallesi,

Eski Büyükdere Caddesi No:4
34497 Maslak / Sarıyer / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/727

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ