

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İDEBEX 45 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İdebenon 45,00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz Monohidrat 336,00 mg

Kroskarmelloz Sodyum 15,00 mg

Lesitin (Soya) (E322) 0,35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İDEBEX; serebral arteriyoskleroz, inme ve beyin kanaması sonucunda meydana gelen bulgular, yaşlanmaya bağlı bilişsel eksiklik, kronik serebrovasküler hastalık, multi infarkt demans, hafif ve orta şiddette Alzheimer tipi demans ile ilişkili irade zayıflaması, konuşma bozuklukları, hafıza kaybı, dikkat süresinin kısılması, psikomotor aktivite azalması ve depresyon gibi vasküler ve dejeneratif serebral patolojilerin semptomlarının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, Alzheimer hastalığı tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. Tedaviye sadece, hastanın ilaç almasını düzenli olarak izleyecek bir bakıcının varlığında başlanmalıdır. Tanı, güncel rehberler doğrultusunda yapılmalıdır.

İDEBEX tedavisine düşük doz (günde 3 kez bir İDEBEX 45 mg film kaplı tablet) ile başlanmalıdır. Tedavinin yetersiz olduğu durumlarda, hastanın klinik durumuna göre günlük doz günde 3 kez bir İDEBEX 90 mg film kaplı tablete arttırılabilir.

İDEBEX için önerilen maksimum günlük doz 360 mg'dır.

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

İDEBEX, yemeklerden sonra bir bardak su ile birlikte alınmalıdır.

Tabletler çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmalarda idebenonun inaktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. Bu nedenle hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda İDEBEX dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda idebenonun kullanımına ilişkin veri bulunmadığından, bu hastalarda İDEBEX kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmalarda, idebenonun inaktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. Bu nedenle hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda İDEBEX dikkatli kullanılmalıdır. Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda İDEBEX kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

8 yaşın altındaki çocuklarda, idebenonun etkililiği ve güvenilirliğine dair yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle, İDEBEX 8 yaşın altındaki çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda, idebenonun etkililiği ve güvenilirliğine dair yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle, İDEBEX 65 yaşın üzerindeki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

İDEBEX,

- İdebenon'a ya da İDEBEX'in içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,

- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

İDEBEX 0,35 mg lesitin (soya yağı) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İDEBEX tedavisine başlanmadan önce tedaviyi başlatacak olan doktor, hastanın medikal öyküsü hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Buna ek olarak doktor aynı zamanda, hastanın herhangi bir alerjisinin olup olmadığı, son zamanlarda kullanmış ya da kullanmakta olduğu ilaçlar (reçetesiz satılan ilaçlar, rekreasyonel ilaçlar) hakkında da bilgi sahibi olmalıdır.

Hastalar aşırı doz ilaç aldıklarını düşündüklerinde, acilen doktora başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Hematoloji

İdebenonun pazarlama sonrası kullanımında ender olarak lökositopeni ve agranülositoz rapor edilmiştir.

Tam kan sayımı tedaviye başlamadan önce ve tedavi başladıktan sonra düzenli olarak yapılmalıdır (Bkz. İzleme ve Laboratuvar testleri).

Tedavinin herhangi bir döneminde soğuk algınlığı veya grip benzeri veya enfeksiyon hastalıklarının semptomlarının oluşması, halsiz hissetme veya yaralanma veya kanamaların tedavi öncesine göre daha uzun sürmesi durumlarında hastaların hekimlerine danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Hekimler tam kan sayımının yapılmasının gerekliliğini değerlendirmelidir.

Hepatik/Biliyer/Pankreatik

İDEBEX orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara reçete edilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3.). Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmalarda idebenonun inaktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Tedaviye başlanmadan önce ve başladıktan sonra Kan/karaciğer değerleri düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. İzleme ve Laboratuvar testleri).

Hastalar karaciğer disfonksiyonun belirtilerinin (örn, pruritus, koyu idrar, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyeti veya açıklanamayan grip benzeri semptomlar) oluşması durumunda hastaların hekimlerine danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Renal

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmalarda idebenonun inaktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

İzleme ve Laboratuvar testleri

Tam kan hücre sayımı

İDEBEX tedavisine başlamadan önce normal tam kan hücre sayımı (TKHS) ölçümü yapılmalıdır. İDEBEX tedavisine başladıktan veya doz arttırıldıktan bir ay sonra ve tedavinin 3. ayında ve her altı ayda bir TKHS ölçümü tekrar yapılmalıdır.

Klinik semptomlar görülürse ek bir TKHS ölçümü yapılmalıdır. Kan hücre sayısı azalan hastalarda doz azaltılmalı veya tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

Karaciğer fonksiyon testleri

Seyrek olarak karaciğer fonksiyon test değerlerinin arttığı rapor edilmiştir. İDEBEX tedavisine başlandıktan veya doz arttırıldıktan bir ay sonra ve tedavinin 3. ayında ve her altı ayda bir karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

İlave karaciğer fonksiyon testlerinin yapılma sıklığı klinik duruma veya ilişkili semptomlara bağlıdır.

Laktoz uyarısı

İDEBEX her dozunda 319,205 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, galaktoz intoleransı veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İDEBEX'in metabolizasyon enzimi henüz tanımlanmamıştır ama eliminasyonu başlıca konjugasyon ile olmaktadır. CYP2C19, CYP1A2 ve CYP3A4'ün indükleyicileri ve inhibitörleri idebenonun metabolizmasını etkileyebilir. Bu durumun klinik ile ilişkisi bilinmemektedir.

- Amitriptilin ile yapılan klinik çalışmada, günde tek doz olarak uygulanan 75 mg amitriptilin ile günde tek doz olarak uygulanan 120 mg idebenon ve günde 3 kez uygulanan 120 mg idebenon arasında anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.
- Fluvoksamin ile yapılan klinik çalışmada, günde tek doz olarak uygulanan 100 mg fluvoksamin ile günde tek doz olarak uygulanan 120 mg idebenon ve günde 3 kez uygulanan 120 mg idebenon arasında anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.
- Lityum ile yapılan klinik çalışmada, 2252 mg'a kadar günde tek doz olarak uygulanan lityum ile günde tek doz olarak uygulanan 120 mg idebenon ve günde 3 kez uygulanan 120 mg idebenon arasında anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.
- Donepezil ile yapılan klinik çalışmada, 14 gün boyunca günde 1 kez uygulanan 5 mg donepezil ile günde 3 kez uygulanan 360 mg (1080 mg) idebenon arasında anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

İDEBEX için özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

İDEBEX için pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İDEBEX ile ilgili gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel riskin bilinmemesi sebebiyle, İDEBEX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İDEBEX'in içeriğindeki idebenonun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, idebenonun anne sütüne geçtiğini göstermektedir..

Emziren kadınlar İDEBEX kullanmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İDEBEX ile yapılan hayvan çalışmaları, insanlardakine göre daha yüksek maruziyet düzeylerindeki İDEBEX'in üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi bulunmadığını göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansının veya makine kullanma yeteneğinin azalmasına neden olur. Bununla birlikte, İDEBEX'in araç ve makine kullanımı üzerine etkileri bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Gastroenterit, İnfluenza

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Eritrositopeni, lökositopeni

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Mide bulantısı, anoreksi, epigastralji, diyare, konstipasyon, kusma, reflü özofajit, dispepsi

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Insomnia, ajitasyon, deliryum, poriomani, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Tremor, konvülsiyon, hiperkinezi, baş ağrısı, baş dönmesi, insomnia, sersemlik, dikkat eksikliği, senkop

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Anjina pektoris

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispne

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: AST (aspartat transimaz), ALT (alanin transaminaz), GGT (gama glutamat transaminaz), serum albümin ve LDH (laktat dehidrogenaz) seviyelerinde yükselme

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları

Bilinmiyor: Göğüs ağrısı, miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği, kromatüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Huzursuzluk, kolesterol ve trigliserid seviyelerinde yükselme

Araştırmalar

Bilinmiyor: Beyaz kan hücrelerinde azalma

Pazarlama sonrası veriler

Verilere göre yılda yaklaşık 400.000 hasta idebenon kullanmaktadır. Kognitif hastalıkları olan hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılan doz 90-180 mg/gün'dür.

2007 Mayıs ayına kadar geçen yirmi yıllık süreçte, spontan raporlardan ve literatürlerden elde edilen verilere göre toplam 64 hastada ciddi ilaç reaksiyonu bildirilmiştir. Bu hastaların 23'ünde kan hücre anormalliği (beyaz hücre, kırmızı hücre ve platelet sayısında azalma), 9'unda anormal karaciğer fonksiyon değerleri bildirilmiştir.

Seyrek olarak kromatüri ve BUN artışı rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İDEBEX'in doz aşımı sonucunda meydana gelen herhangi bir toksisite vakası bildirilmemiştir. İDEBEX'in spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Böyle bir durumda hastaya destekleyici tedavi verilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Psikostimülan ve Nootropikler

ATC kodu: N06BX13

Etki mekanizması

Farklı bir etki mekanizmasına sahip olan idebenon, Alzheimer tedavisinde kullanılan potansiyel sitoprotektif bir ilaçtır. İdebenon gibi antioksidan ve serbest radikal etkili

bileşikler, β -amiloid'e bağlı nörotoksiteyi ve bilişsel fonksiyondaki bozulmaları düzeltebilir. Lipid peroksidasyonunu engelleme yeteneği nedeniyle idebenon, hücre membranlarını ve mitokondriyi oksidatif hasardan korur. Antioksidan özelliği ile merkezi sinir sistemini serebral iskemi ve sinir hasarına karşı korur. İdebenon aynı zamanda iskemi durumunda ATP formasyonunu koruyarak ETC (elektron transport zinciri) ile etkileşime girer. Bu bileşik aynı zamanda Alzheimer'da ve diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önemli olan sinir gelişim faktörünü stimüle eder. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar idebenonun iskemi nedeniyle oluşan sinir hücre hasarını azalttığını, nörotransmitter bozuklukları ve/veya serebral metabolizmayı düzelttiğini ve öğrenmeyi kolaylaştırdığını göstermektedir. Bunlara ek olarak, hafıza, dikkat toplanması ile oriyantasyon üzerine etkili olduğu ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

Klinik etkinlik ve güvenilirlik

Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada, hafif ila orta derecede Alzheimer tipi demansı (DAT) olan hastalarda idebenonun iki dozu ile çalışılmıştır. 300 hasta 6 ay boyunca plasebo (n=100), günde 3 kez 30 mg idebenon (n=100) veya günde 3 kez 90 mg idebenon (n=100) almak üzere randomize edilmiştir. 6 aylık tedaviden sonra günde 3 kez 90 mg idebenon alan grubun ADAS-total ve ADAS-Cog değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler gözlenmiştir.

Tablo 1: Başlangıçtaki ADAS total skor değerine göre seçilen hastalar. Başlangıçtan 6. aya kadar ki ADAS skorundaki ortalama değişim (parentez içindekiler plasebo düzeltilmiş değişimler);				
ADAS Total'deki ciddiyet	Her bir gruptaki kişi sayısı (Pla/30/90)	Plasebo	30 mg	90 mg
ADAS-Cog	40/43/43	-5,3	-5,8 (-0,5)	-7,8 (-2,5)
≥20	30/27/25	-5,7	-6,6 (-0,9)	-9,1 (-3,5)
≥30	20/19/77	-6,8	-8,0 (-1,3)	-10,7 (-4,0)
≥40	13/10/9	-7,9	-11,9 (-4,0)	-14,8 (-6,9)
≥50				
ADAS-NonCog				
≥20	40/43/43	-1,8	-2,2 (-0,4)	-3,3 (-1,5)
≥30	30/27/25	-1,7	-2,7 (-1,0)	-4,2 (-2,5)
≥40	20/19/77	-2,4	-3,3 (-1,0)	-4,9 (-2,5)
≥50	13/10/9	-3,5	-4,0 (-0,5)	-7,3 (-3,3)
Plasebo-düzeltilmiş değişimler yuvarlanmayan değerlerden hesaplanmıştır.				

CGI-Düzelmesi, ADAS-Cog ve ADAS-nonCog ölçümleri için yapılan analizde günde 3 kez 90 mg alınan idebenonun, plaseboya göre anlamlı oranda üstünlük sağladığı görülmüştür.

Tablo 2: 6 aylık tedaviden sonraki iyileşme oranları							
Tedaviye yanıt verenlerin toplam hasta sayısına oranı ve yanıt verenlerin yüzdesi							
Değişkenler	Plasebo		30 mg		90 mg		P değeri
	Oran	%	Oran	%	Oran	%	
Tüm hastalar							
ADAS-Cog	34/83	41,0	35/79	44,3	47/85	55,3	0,031
ADAS-Noncog	11/83	13,3	20/79	25,3	21/85	24,7	0,035
CGI-İyileşme	56/83	67,5	57/79	72,2	71/87	81,6	0,018
ADAS-Total \geq 20							
ADAS-Cog	24/48	50,0	29/51	56,9	38/51	74,5	0,006
ADAS-Noncog	9/48	18,8	16/51	31,4	20/51	39,2	0,014
CGI-İyileşme	23/48	47,9	34/51	66,7	46/52	88,5	0,000
İlişkili iyileşme: ADAS-Cog; en az -6 puan; ADAS-nonCog: en az -4 puan; CGI-İyileşme:							
'az' ile "çok fazla". Tedaviler arasındaki P değerleri Mantel – Haenteszel χ^2 testten hesaplanmıştır.							

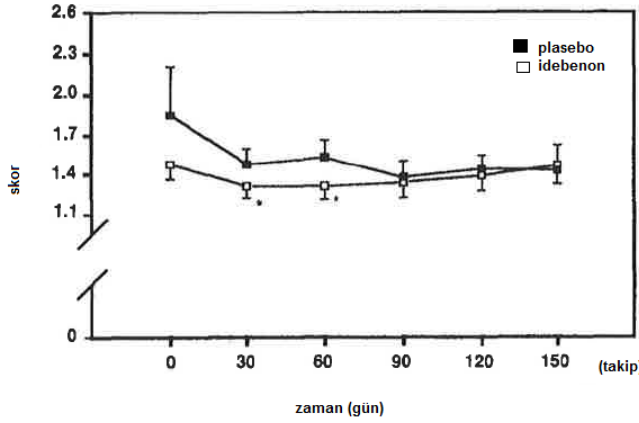
90 mg İdebenon ile tedaviye yanıt veren hastaların %'lik oranı plaseboya kıyasla daha üstün bulunmuştur.

Yapılan tüm değerlendirmelerde, güvenilirlik ile ilgili olumsuz bir bulguya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, DAT hastalarının tedavisinde idebenonun etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir.

Hafif ila orta derecede Alzheimer tipi demansı (DAT) olan hastalarda, idebenonun etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği 2 yıllık, prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli ve 3 paralel gruptan oluşan bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Toplam 450 hasta, 12 ay boyunca plasebo ve ardışık 12 ay boyunca da günde 3 kez 90 mg idebenon almak (n=153) veya 24 ay boyunca günde 3 kez 90 mg idebenon almak (n=148) veya 24 ay boyunca günde 3 kez 120 mg idebenon almak (n=149) üzere randomize edilmiştir. Plasebonun kullanıldığı kontrol periyodu boyunca (tedavinin ilk yılı) idebenon, birincil etkinlik değişkeni ADAS-total ve tüm ikincil etkinlik değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı, doza bağımlı düzelmeler meydana getirmiştir. Tedavinin ikinci yılı boyunca etkinliğin kaybolduğuna dair bir bulgu gözlenmemekle birlikte, 12. ayda yapılan vizitlere göre ikinci yılda çoğu etkinlik değişkenlerinin daha da düzeldiği saptanmıştır. Ayrıca tedavinin ikinci yılı boyunca, açık bir

şekilde doza bağlı olarak etkinliğin (plasebo/90 mg idebenon < 90 mg idebenon< 120 mg idebenon) arttığı gözlenmiştir.

Hafif ila orta şiddetli vasküler kökenli mental bozukluğu olan 108 yaşlı hasta ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada hastalar 120 gün boyunca, günde 2 kez 45 mg oral idebenon tedavisi almışlardır. 120 gün sonra ilaç tedavisi kesilmiş ve 30 gün boyunca hasta takip edilmiştir. Çalışmanın 90. gününde İdebenon grubunda hastanın modunda, davranışlarında, uykusunda ve hafızasında belirgin bir iyileşme gözlenirken, plasebo grubunda ise kötüleme gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda (150. gün) İdebenon alan hastaların %50'sinde global durumunda iyileşme gözlenirken, geri kalan %50'sinde ise herhangi bir gerileme gözlenmemiştir. Plasebo alan hastaların %66'sının durumu kötüleşmiş ya da aynı kalmıştır.



Şekil 1 Demans için GBS derecelendirme skalası: emosyonel bozulma: veriler ortalama \pm Standart Hata Ortalaması. *t0 vs t30 ve t0 vs t60 idebenon, P<0,006

Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede, idebenonun multipl infarktlı demans tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Hafıza, dikkat ve bilişsel fonksiyonlardaki iyileşmeleri gösteren testlerde, plaseboya göre idebenon tedavisiyle, anlamlı oranda düzelmiş skorlar elde edilmiştir. İlacın iyi tolere edildiği ve multipl infarktlı demansı olan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Tedaviden önce veya sonra, hastaların laboratuvar değerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İdebenon, oral uygulamanın ardından gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde emilir. İdebenon, sağlıklı gönüllülerde 30-180 mg tek doz uygulanmasının ardından 0,9-2,1 saat içerisinde 327-1957 $\mu\text{g/L}$ maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) ulaşır. İdebenon

dozu 30 ile 180 mg aralığında arttırıldığında, plazma konsantrasyonları da doğrusal olarak artar. Sağlıklı gönüllülerde idebenonun tekrarlı doz uygulamasının ardından (10 gün boyunca günde 2 kez 45 mg ya da 7 gün boyunca günde 3 kez 30-120 mg) ölçülen C_{maks} değerleri (369-1896 $\mu\text{g/L}$ aralığında) ile tek doz uygulanmasının ardından ölçülen değerler arasında anlamlı bir fark yoktur. Bu da tekrarlı doz uygulaması boyunca kayda değer ilaç birikiminin olmadığını göstermektedir.

İdebenonun absorpsiyonu, tokluk durumunda açlık durumuna göre daha yüksektir. Kahvaltıdan önce ya da sonra tek doz 100 mg idebenon alan 3 sağlıklı gönüllüde C_{maks} değerleri açlık durumunda 439 $\mu\text{g/L}$ ve tokluk durumunda 787 $\mu\text{g/L}$ ve eğri altındaki alan (EAA) değerleri açlık durumunda 2795 $\mu\text{g/L.s}$ ve tokluk durumunda 4158 $\mu\text{g/L.s}$ olarak bulunmuştur.

Dağılım:

İdebenonun yaklaşık olarak % 96'sı plazma proteinine bağlanır. Klinik öncesi veriler idebenonun bağırsak, karaciğer ve böbrekte yüksek konsantrasyonlarda olmak üzere tüm dokulara büyük ölçüde dağıldığını göstermektedir. İdebenon mitokondride önemli miktarlarda lokalize olarak beyine de girmektedir.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon, sülfatların ve glukuronidlerin konjugasyonunu takiben kinon halkasının redüksiyonuyla ve yan zincirlerdeki oksidatif kısalma aracılığıyla meydana gelir. İdebenon, konjuge idebenon ve faz I metabolitleri (QS10, QS6 ve QS4; okside hidroksidesil yan zinciriyle) ve bunlara benzer faz II metabolitlerinin (glukuronidler ve sülfatlar) meydana gelmesi ile sonuçlanan yüksek bir ilk geçiş metabolizması gösterir. Plazmadaki ana metabolitler konjuge idebenon ve konjuge QS4'tür.

İn vitro etkileşim çalışmalarında idebenonun 2,4 μM 'lık IC_{50} konsantrasyonu ile sitokrom P450 2C19'u yarışmalı olarak inhibe ettiği gözlenmiştir. Bununla birlikte bir klinik etkileşim çalışmasında, sitokrom P450 2C19'un bir substratı olan amitriptilinin düzeylerinde klinik ile ilgili etkiler gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

İdebenonun renal klerensi güçlüdür. Sağlıklı gönüllülere radyoaktif olarak işaretlenmiş tek doz 90 mg idebenon uygulanmasının ardından 7 gün sonra, % 79,8'inin (ilk 8 saatte %60,2'si) idrarla; % 7,1'inin dışkı ile atıldığı gözlenmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde tek doz idebenonun terminal plazma eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\beta}$), 2,6 ila 21,7 saat arasında değişmektedir. Bu çeşitliliğin, çalışmalar arasındaki metodoloji farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Tekrarlı uygulamalardan sonra idebenonun vücutta birikmediği görüldüğünden, bazı bireylerde bildirilen yüksek $t_{1/2\beta}$ değerleri muhtemelen klinik olarak anlamlı değildir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı erişkin erkek gönüllülerle yapılan bir çalışmada oral yolla 1050 mg'a kadar tek doz ve 2250 mg'a kadar tekrarlı dozlarda alınan idebenonun doğrusal farmakokinetik özellik gösterdiği gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmaları, idebenonun insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat

Kroskarmelloz sodyum

Hidroksi propil metil selüloz

Magnezyum stearat

Opadry II 85G18490 White*

* içeriği olarak;

Titanyum dioksit (E171)

polivinil alkol

Talk

Polietilen glikol/Makrogol

Lesitin (soya) (E322)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

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 film kaplı tablet, PVC-PVDC/Alüminyum blister ambalaj içerisinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik' lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat: 3

Esenler/İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

E-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/20

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 22.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ