

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİO-MET 15 / 850 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pioglitazon	15 mg (16,540 mg Pioglitazon hidroklorür'e eşdeğer)
Metformin hidroklorür	850 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum nişasta glikolat	40 mg
Lesitin (soya) (E322)	0,7 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, bikonveks, oblong, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PİO-MET, yalnızca diğer diyabet ilaçları ile kontrol altına alınamayan hastalarda tek başına veya diğer diyabet ilaçları ile birlikte kullanılır.

PİOMET tedavisine başlanmasından 3-6 ay sonra hastalar, tedaviye alınan yanıtın yeterliliğinin (örn: HbA_{1c} azalmasının) değerlendirilmesi amacıyla gözden geçirilmelidir. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda, PİOMET tedavisi kesilmelidir. Doktorlar, uzun süreli tedaviye eşlik edebilecek potansiyel riskler nedeniyle, daha sonraki rutin değerlendirmelerinde PİOMET ile sağlanan faydanın devam ettiğini doğrulamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tip 2 diyabet tedavisinde uygulanacak PİO-MET dozu etkinlik ve tolere edilebilirliğe göre kişiselleştirilmelidir.

PİO-MET başlangıç dozu hastaya uygulanan mevcut pioglitazon ve/veya metformin dozuna ve bu iki ilacın başlangıç dozlarına göre ayarlanmalıdır. Pioglitazonun olağan başlangıç dozu günde 15 mg-30 mg'dır. Metforminin olağan başlangıç dozu günde 850 mg-1000 mg'dır.

PİO-MET tedavisine günde bir veya iki kez yiyeceklerle beraber alınan 15/500 mg veya 15/850 mg film tablet ile başlanması önerilir.

PİO-MET tedavisi başlangıcında veya doz artırımlarında hastalar sıvı tutulumuyla ilişkili advers olaylar açısından dikkatle izlenmelidir.

Terapötik yanıtın yeterliliğine dayanarak PİO-MET dozu gerektiğinde kademeli olarak artırılmalıdır.

PİO-MET'in toplam günlük dozu, pioglitazonun (45 mg) ve metforminin (2550 mg) önerilen maksimum günlük dozlarını geçmemelidir.

Daha önce diğer oral hipoglisemik ilaçlarla tedavi edilmiş ve PİO-MET tedavisine geçilen hastalarda PİO-MET'in etkinliği ve güvenliliğini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Tip 2 diyabet tedavisinde herhangi bir değişiklik glisemik kontrolde değişiklik meydana gelebileceğinden dikkatle ve uygun izlem altında yapılmalıdır.

Terapötik yanıtın değerlendirilmesi için yeterli süre tanınmalıdır. İdeal olarak tedavi HbA1c kullanılarak değerlendirilmelidir. HbA1c, tek başına AKG (açlık kan glukozu)'ye kıyasla uzun süreli glisemik kontrolün daha iyi bir göstergesidir. HbA1c son 2-3 aydaki glisemik kontrolü yansıtır. Klinik kullanımda, AKG ile ölçülen glisemik kontrol kötüleşmediği sürece hastaların HbA1c'de değişimin değerlendirilmesi için yeterli süre (8-12 hafta) PİO-MET ile tedavi edilmeleri önerilir.

Maksimum toplam günlük PİO-MET dozu yiyeceklerle beraber alınan 45/2550 mg'dır. Maksimum günlük doz bölünmüş dozlar halinde alınmalıdır.

Uygulama şekli:

PİO-MET oral yolla alınır. Yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra almak metforminle ilişkili gastrointestinal belirtileri azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

PİO-MET, böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi <60 ml/dak.) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

PİO-MET, fonksiyonel karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pioglitazonun 18 yaş altı çocuklarda kullanımını destekleyen herhangi bir veri olmadığından, bu yaş grubunda PİO–MET kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Doktorlar tedaviye, özellikle pioglitazonun insülinle birlikte kullanıldığı hastalarda olmak üzere, mevcut en düşük dozla başlamalı ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılmalıdır.

Metformin böbrekler yoluyla atılmaktadır. İleri yaşlarda böbrek fonksiyonları azalabileceğinden, 65 yaş üstü hastalarda PİO–MET kullanımında böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

PİO–MET aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Pioglitazon, metformin hidroklorür veya PİO–MET'in içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (bkz. Bölüm 6.1. Yardımcı maddelerin listesi),
- Kalp yetmezliği ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda (NYHA sınıf I - IV),
- Kalp ve solunum yetmezliği, yakın zamanda geçirilen miyokardiyal enfarktüs ve şok gibi dokularda hipoksiye yol açan akut veya kronik hastalıkları olanlarda,
- Karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolik olan hastalarda,
- Diyabetik ketoasidoz ve diyabetik prekoması olan hastalarda,
- Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu örneğin, serum kreatinin düzeyi erkeklerde >1,5 mg/dL ve kadınlarda >1,4 mg/dL olan hastalarda,
- Dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (bkz. bölüm 4.4) ve laktasyon gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme olasılığı olan akut durumlarda.
- Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri hikâyesi
- Nedeni araştırılmamış makroskopik hematüri

PİO–MET lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tiazolidindion grubu ilaçlar (rosiglitazon, pioglitazon) konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir ya da mevcut konjestif kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir. Bu nedenle, bu grup ilaçların kullanımı konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda (NYHA Sınıf 1-4) kontrendikedir.

İnsülin ile birlikte çok sıkı takip altında kullanılabilir.

PİO-MET'in 18 yaş altı kullanımında güvenlik ve etkinliği bilinmediği için bu yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir.

Laktik asidoz

Laktik asidoz, metformin birikimi nedeniyle meydana gelebilen ender fakat ciddi bir metabolik komplikasyondur. Metformin alan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları öncelikle ciddi böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda meydana gelmiştir. Laktik asidoz insidansı iyi kontrol edilemeyen diyabet, ketoz, uzun süreli açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksiyle ilişkili olan herhangi bir durum gibi ilişkili risk faktörleri değerlendirilerek azaltılabilir ve azaltılmalıdır.

Tanı

Laktik asidoz, takiben koma gelişimine yol açan asidoza bağlı dispne, karın ağrısı ve hipotermi ile karakterizedir. Kan pH'sında azalma, 5 mmol/L'nin altında plazma laktat seviyesi, artmış anyon açığı ve laktat/piruvat oranı diagnostik laboratuvar bulgularıdır. Metabolik asidozdan şüpheleniliyorsa tıbbi ürünle yapılan tedavi hemen kesilmeli ve hasta derhal hastaneye yatırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9. Doz aşımı ve tedavisi).

Böbrek fonksiyonu

Metformin böbrek yoluyla atıldığı için, serum kreatinin seviyeleri düzenli olarak gözlenmelidir:

- Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda en az yılda bir kez,
- Serum kreatinin seviyeleri normal seviyenin üst sınırında olanlar ve yaşlı hastalarda yılda en az 2-4 kez,

Yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonları sık ve asemptomatiktir. Yaşlılarda veya dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, antihipertansif, diüretik ya da NSAİİ ile tedaviye başlama gibi böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda özel tedbirler alınmalıdır.

Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği

Pioglitazon, kalp yetmezliğinin belirti ve bulgularını alevlendiren veya aniden ortaya çıkmasına yol açan sıvı retansiyonuna yol açabilir. En az bir konjestif kalp yetmezliği risk faktörü olan tedavi gören hastalarda (örn., daha önce miyokardiyal enfarktüs veya semptomatik koroner arter hastalığı), hekimler uygun en düşük doz ile tedaviye başlamalı ve dozu azar azar artırmalıdır. Hastalar kalp yetmezliği bulgu ve semptomları, kilo alımı veya ödem açısından izlenmelidir. Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda pioglitazon kullanımı ile kalp yetmezliği daha sık bildirilmiştir.

Tip 2 diabetes mellituslu ve önceden var olan majör makrovasküler hastalığı bulunan 75 yaş altı hastalarda pioglitazon ile kardiyovasküler sonuçları çalışması gerçekleştirilmiştir. Hastaların mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedavilerine 3,5 yıla kadar pioglitazon veya plasebo eklenmiştir. Bu çalışmada kalp yetmezliği bildirimini artmış fakat bu, mortalitede bir artışa neden olmamıştır.

75 yaşın üzerindeki hastalarda sınırlı deneyim bulunduğundan bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır.

İnsülin ile kombinasyon

Pazarlama sonrasında pioglitazon kalp yetmezliği öyküsü olan hastalara uygulandığında ya da insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında kalp yetmezliği vakaları rapor edilmiştir. İnsülin ve pioglitazon sıvı tutulumu ile ilişkilendirildiğinden eşzamanlı uygulanmaları ödem riskini artırabilir. Kalp ile ilgili rahatsızlık durumlarında tedavi durdurulmalıdır.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Pazarlama sonrası deneyimler sırasında pioglitazon ile seyrek olarak hepatoselüler fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Tüm hastalarda PİO-MET tedavisinden önce karaciğer enzimleri kontrol edilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak klinik değerlendirme yapılmalıdır. Başlangıçtaki karaciğer enzim seviyeleri yüksek (ALT normal değerlerin üst limitinden 2,5 kat fazla) olan veya herhangi bir karaciğer hastalığı belirtisi olan hastalarda PİO-MET tedavisine başlanmamalıdır.

PİO-MET ile tedavi başladıktan sonra karaciğer enzimlerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir. Tedavi sırasında ALT seviyeleri normal üst limitin 3 katının üzerine çıkarsa karaciğer enzim seviyeleri olabildiğince çabuk tekrar değerlendirilmelidir. Eğer ALT seviyeleri normal üst limitin 3 katının üzerinde kalmaya devam ederse tedavi durdurulmalıdır. Eğer hastaların herhangi birinde açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, hitkinlik, anoreksi ve/veya koyu renkli idrarın da dahil olduğu hepatik fonksiyon yetmezliğini işaret

eden belirtiler gelişirse, karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Hastada PİO–MET tedavisine devam edilip edilmeyeceği ile ilgili karar, laboratuvar incelemeleri sonucu yapılan klinik değerlendirmeye göre verilmelidir. Eğer tedavi sırasında sarılık gözlenirse tedavi durdurulmalıdır.

Kilo artışı

Yapılan klinik çalışmalarda doza bağlı kilo artışı görülmektedir. Bazı vakalarda sıvı retansiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bazı durumlarda kilo artışı, kalp yetmezliği ile ilişkili olabileceğinden kilo artışı yakından izlenmelidir.

Hematoloji

Pioglitazon tedavisi sırasında ortalama hemoglobin (%4 relatif azalma) ve hematokrit (%4,1 relatif azalma) seviyesinde küçük düşüşler gözlenmiştir. Benzer değişiklikler metformin için de geçerlidir; pioglitazon ile karşılaştırmalı kontrollü çalışmalarda düşüşler (%3-4 hemoglobin ve hematokrit için %3,6-4,1) gözlenmiştir.

Hipoglisemi

PİO–MET'in sülfonilüre ile kombine edilerek kullanılması doz ilişkili hipoglisemi riski oluşturmaktadır; sülfonilüre dozunda düşüş yapılması gerekebilir.

Göz Bozuklukları

Pazarlama sonrası edinilen deneyimler sırasında pioglitazon dahil tiazolidindionlar ile görme keskinliğinde azalma ile birlikte yeni oluşan veya giderek kötüleşen, diyabetik maküla ödemi bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğunda aynı zamanda periferik ödem de bildirilmiştir. Pioglitazon ve maküla ödemi arasında direkt bir ilişki olup olmadığı şüphelidir, ancak hekimler, hastalardan gelen görme rahatsızlıkları ile ilgili şikâyetler olduğunda, maküla ödemi ihtimaline karşı dikkatli olmalı ve uygun oftalmolojik yönlendirme göz önünde bulundurulmalıdır.

Cerrahi

Metformin, dolayısıyla da PİO–MET tedavisi, genel anestezi uygulanacak elektif cerrahi girişimlerden 48 saat önce kesilmeli ve aneliyattan sonra en az 48 saat geçmeden tekrar başlanmamalıdır.

İyotlu kontrast madde

Radyolojik çalışmalarda, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu yüzden, metformin bileşeni nedeniyle, incelemiden önce veya inceleme sırasında PİO-MET tedavisi kesilmeli ve işlemiden sonra 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Polikistik over sendromu

İnsülin etkinliğinin artması sonucu, polikistik over sendromu olan hastalarda pioglitazon tedavisi ile ovülasyon tekrar başlayabilir. Bu hastalar gebelik riski taşıyabilirler. Hastalar gebelik riski konusunda uyarılmalı ve eğer gebelik planlanıyorsa veya gebelik durumu söz konusuysa, tedavi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

Diğer

Pioglitazon klinik çalışma veri tabanı değerlendirildiğinde, pioglitazon ile tedavi edilen kadın hastalarda diğer diyabet ilaçları ile tedavi edilenlere göre (metformin/sülfonilüre/plasebo) en az bir kemik kırığı olduğu ve bu kırıkların çoğunun distal alt ekstremitelere (ayak, ayak bileği, fibula, tibia) ya da distal üst ekstremitelere (el, ön kol, bilek) bölgelerinin içerdiği saptanmıştır. Bu kırık oluşumunun mekanizması bilinmemektedir. Artmış kırık riski erkeklerde gözlenmemektedir.

Kadınlarda uzun süreli pioglitazon tedavisinde kırık riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Sitokrom P450 2C8 inhibitörleri (örn. gemfibrozil) veya indükleyiciler (örn. rifampisin) ile eş zamanlı pioglitazon kullanımında dikkat edilmelidir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir. Önerilen pozoloji dahilinde pioglitazon dozu ayarlanmalı veya diyabetik tedavide değişiklikler yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Yaşlılar

İnsülinle birlikte kullanım, ciddi kalp yetmezliği riskinin artmış olması nedeniyle yaşlılarda dikkatle değerlendirilmelidir.

İlerleyen yaşla ilişkili riskler (özellikle mesane kanseri, kırıklar ve kalp yetersizliği) ışığında, faydalar ve riskler dengesi yaşlılarda hem tedavi öncesinde hem de tedavi sırasında dikkatle değerlendirilmelidir.

Mesane Kanseri

Pioglitazonla yapılan klinik çalışmaların bir meta-analizinde, mesane kanseri, pioglitazon kullanan hastalarda (19 vaka / 12506 hasta, 0.15%), kontrol gruplarına kıyasla (7 vaka / 10212 hasta, 0.07%) daha sık bildirilmiştir, tehlike oranı [HR] = 2.64 (%95 güven aralığı 1.11 — 6.31, P=0.029). Mesane kanseri tanısı konulduğunda pioglitazonu bir yıldan daha kısa bir süredir kullanmakta olan hastalar analiz-dışı bırakıldığında, mesane kanserinin, pioglitazon kullananlarda 7 (%0.06) hastada, kontrol gruplarında 2 (%0.02) hastada görüldüğü belirlenmiştir. Mevcut epidemiyolojik veriler de, özellikle bu ilacı en uzun süre ve en yüksek kümülatif dozlarda kullananlarda olmak üzere pioglitazon ile tedavi edilen diyabet hastalarındaki mesane kanseri riskinde küçük bir artış olduğu izlenimini vermektedir. Kısa süreli tedavi sonrası olası bir risk göz ardı edilemez.

Pioglitazon tedavisine başlanmadan önce mesane kanseri için risk faktörleri (yaş, tütün kullanma hikâyesi, bazı mesleki ya da kemoterapötik ajanlara maruz kalınması örneğin, siklofosamid ya da pelvis bölgesine daha önce ışın tedavisi uygulanmış olması) değerlendirilmelidir. Mevcut herhangi bir makroskopik hematüri, pioglitazon tedavisine başlanmadan önce tetkik edilmelidir.

Tedavi sırasında, makroskopik hematüri ya da disüri veya sıkışma hissi gibi diğer semptomlar geliyecek olursa, hastalara hemen doktorlarına bilgi vermeleri önerilmelidir.

Sodyum uyarısı

PİO-MET her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PİO-MET ile etkileşim çalışmaları bulunmamaktadır. Aşağıdaki ifadeler her aktif madde için ayrı ayrı var olan verileri yansıtmaktadır.

Pioglitazon

Etkileşim çalışmaları, pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik veya farmakodinamiği üzerinde bir etki oluşturmadığını göstermiştir. Pioglitazonun sülfonilüreler ile birlikte kullanımının sülfonülürenin farmakokinetik özelliklerini etkilemediği düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, başlıca indüklenbilir sitokrom P450, 1A, 2C8/9 ve 3A4 olduğunu düşündürmektedir. *In vitro* çalışmalarda, sitokrom P450'nin herhangi bir alt tipinde inhibisyon olmadığı

gözlenmiştir. Bu enzimlerle metabolize olan oral kontraseptifler, siklosporin, kalsiyum kanal blokörleri ve HMGCoA redüktaz inhibitörleri gibi maddelerle etkileşim beklenmemektedir.

Pioglitazon ile birlikte gemfibrozilin (Sitokrom P450 2C8 inhibitörü) eş zamanlı uygulaması, pioglitazonun EAA'sını 3 kat artırdığı rapor edilmiştir. Dozla ilişkili advers reaksiyon riskinin artma ihtimali olduğundan, gemfibrozil ile eş zamanlı kullanıldığında pioglitazon dozunun azaltılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pioglitazonun rifampisin (Sitokrom P450 2C8 indükleyici) ile birlikte uygulanması, pioglitazonun EAA'sını %54 azalttığı rapor edilmiştir. Pioglitazon ile rifampisin eş zamanlı kullanımında pioglitazon dozunun artırılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Metformin

Akut alkol intoksikasyon durumlarında (özellikle açlık, yetersiz beslenme veya hepatik yetmezlik durumlarında), PIO-MET'in etken maddesi olan metformin nedeniyle meydana gelen laktik asidoz oranında yükselme gözlenmiştir. Alkol ve alkol içeren tıbbi ürünlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir, bu da metformin birikimine ve laktik asidoz riskine yol açar. Metformin test yapılmadan önce veya test sırasında kesilmeli, 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır.

Renal tübül sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik ilaçlar (örn., simetidin), ortak renal tübül taşıma sistemleri için rekabet halinde olduklarından, teorik olarak etkileşime girme potansiyeline sahiptirler. Sağlıklı yedi gönüllü üzerinde yapılan çalışmada, günde iki kez uygulanan 400 mg simetidin metforminin sistemik maruziyetini (EAA) %50 ve C_{maks} 'ını %81 oranında artırdığını gözlenmiştir. Bu nedenle, metformin renal tübül sekresyonla elimine edilen katyonik ilaçlarla birlikte uygulandığında, gliseminin yakından takip edilmesi ve diyabet tedavisinde değişiklik yapılması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Dikkat edilmesi gereken kombinasyonlar

Glukokortikoidler (sistemik veya lokal yolla verilenler), adrenerjik beta-2 agonistler ve diüretikler intrinsek hiperglisemik aktiviteye sahiptir. Hastalar bilgilendirilmeli ve özellikle tedavinin başlangıcında kan glukoz seviyeleri daha sık kontrol edilmelidir. Gerekli olduğu

takdirde, diğ er ilaç ile tedavi sırasında ve sonlandırılmasından sonra antihiperglisemik ürünün dozu ayarlanmalıdır.

ACE inhibitörleri kan şekeri seviyesini düşürebilir. Gerekli oldu ğ u takdirde, diğ er tıbbi ürün ile tedavi sırasında antihiperglisemik ürünün dozu ayarlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Geriyatrik Popülasyon:

65 yaş üstü hastalarda etkinlik ve güvenilirlik açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi "C" dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun bir doğum kontrolü yöntemi uygulaması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

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.

PİO-MET'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvan çalışmalarında, pioglitazonun teratojenik etki göstermediği, ancak farmakolojik etkisiyle ilişkili fetotoksisite gösterdiği belirtilmiştir (bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Metformin ile yapılan hayvan çalışmaları, teratojenik etki göstermemiştir. Küçük klinik çalışmalarda, metformin ile ilişkili malformasyon gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

PİO-MET gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pioglitazon ve metforminin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, pioglitazon ve metforminin sütle atıldığını göstermektedir. Bu nedenle, PİO-MET emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunmadığını göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik düşünen kadınlar gerekli olmadıkça PİO–MET kullanmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PİO–MET'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Pioglitazon ve metforminin eş zamanlı uygulamasına dair klinik çalışmalar yürütülmüştür. İstenmeyen ilaç reaksiyonları (ADR), sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır. Sıklık kategorileri: 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).

Pioglitazon ve metformin kombinasyonu

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar:

Yaygın olmayan: Mesane kanseri

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Bař ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Flatulans.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Hematüri.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektile fonksiyon bozukluğu.

Aktif kontrollü karşılaştırma çalışmalarında, metformin ve pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda %6,3 oranında ödem gözlenirken metformin tedavisine sülfonilüre eklenen hastalarda %2,2 oranında ödem gözlenmiştir. Ödem genellikle hafif-orta derecede gözlenmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Aktif kontrollü karşılaştırma çalışmalarında pioglitazon monoterapisinden bir yıldan uzun bir süre sonrasında ortalama kilo artışı 2-3 kg olarak bildirilmiştir. Pioglitazon ve metformin kombinasyonu tedavisinden bir yıldan uzun bir süre sonrasında ortalama kilo artışı 1,5 kg olarak bildirilmiştir.

Görme bozuklukları, erken tedavi sürecinde bildirilmiştir ve kan glukoz değeri değişiklikleri ile ilişkilidir.

Pioglitazon ile yürütölen klinik çalışmalarda, ALT seviyelerinin normal üst limitin >3 katına yükselme insidansı plaseboya eş değeri bulunmakla birlikte metformin veya sülfonilüre karşılaştırma gruplarında görölenenden daha düşük bulunmuştur. Pioglitazon tedavisi ile ortalama karaciğer enzim seviyeleri azalmıştır. Pazarlama sonrasında nadir olgularda karaciğer enzimleri yükselişi veya hepatoselöler fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. Her ne kadar nadir olsa da, fatal sonuçlar bildirilmiştir; nedensel ilişki henüz belirlenmemiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, pioglitazon tedavisi ile kalp yetmezliğı insidansı plasebo, metformin ve sülfonilüre tedavi grupları ile benzer bulunmuştur, ancak insölin ile kombinasyonu sonucunda kalp yetmezliğı insidansı artmıştır. Daha önce majör makrovasköler hastalığı olan hastalarda pioglitazon tedavisine insölin tedavisi eklendiğinde gözlenen ciddi kalp yetmezliğı insidansı plaseboya oranla %1,6 oranında daha yüksektir. Bununla birlikte bu durum mortalitede artışa neden olmamıştır. Pioglitazon ile kalp yetmezliğı nadiren bildirilmiştir, ancak insölin ile kombinasyon halinde kullanıldığında veya kalp yetmezliğı öyküsü olan hastalarda kullanıldığında kalp yetmezliğı daha sık bildirilmiştir.

Sabit doz kombinasyonundaki her bir etken maddeye ilişkin ek bilgiler;

Pioglitazon

Pioglitazon ile yapılan çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmalarda üst solunum yolu enfeksiyonu ve hipoestezi yaygın olarak gözlenirken, sinüzit ve insomnia yaygın olmayan olarak gözlenmiştir.

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar:

Yaygın olmayan: Mesane kanseri

Pazarlama sonrası veriler

Pioglitazon

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Maküler ödem.

Metformin

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Uzun süreli metformin kullanımı sırasında Vitamin B₁₂ absorpsiyonunda ve serum seviyelerinde azalma. Hastalarda megaloplastik anemi gözleendiğinde böyle bir etiyoloji düşüncesi önerilmektedir.

Çok seyrek: Laktik asidoz (bkz. Bölüm 4.4 Kontrendikasyonlar)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat alma bozukluğu.

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal hastalıklar. Bu istenmeyen etkiler, tedavi başlangıcında sık gözlenmektedir ve birçok olguda kendiliğinden geçmektedir.

Hepato-bilier hastalıkları

İzole edilmiş raporlar: Karaciğer fonksiyon test anormallikleri veya hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Eritem, pruritus, ürtiker.

Randomize, karşılaştırmalı kontrollü, çift kör klinik çalışmaların havuz analizinde, 3.5 yıldan uzun süre pioglitazon tedavisi gören hastalarda kemiklerde kırılma yan etkisinin gözleendiği belirtilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PİO–MET ile ilgili doz aşımına dair veri mevcut değildir. PİO–MET'in içeriğindeki pioglitazon ve metformin'e ilişkin doz aşımına ilişkiler aşağıda mevcuttur.

Pioglitazon

Hastalar, pioglitazonu önerilen en yüksek doz günde 45 mg'ın üstünde almışlardır. Bildirilen maksimum pioglitazon dozu 4 gün için 120 mg/gün, sonra 7 gün için 180 mg/gün'dür ve herhangi bir semptom ile ilişkili değildir. Aşırı doz vakasında, hastanın klinik belirti ve semptomlarına göre uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.