KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DROPİA-MET 15 mg /1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Pioglitazon hidroklorür ……. 16,53 mg (15 mg pioglitazona eşdeğer)

Metformin hidroklorür …… 1000 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmellos sodyum ..... 54,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DROPİA-MET, Tip II diabetes mellitus'ta yalnızca diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile kontrol altına alınamayan hastalarda tek başına veya diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile kombine kullanılır.
DROPİA-MET tedavisine başlanmasından 3-6 ay sonra hastalar, tedaviye alınan yanıtın yeterliliğinin (örn: HbAlc azalmasının) değerlendirilmesi amacıyla gözden geçirilmelidir. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda, DROPİA-MET tedavisi kesilmelidir. Doktorlar, uzun süreli tedaviye eşlik edebilecek potansiyel riskler nedeniyle, daha sonraki rutin değerlendirmelerinde DROPİA-MET ile sağlanan faydanın devam ettiğini doğrulamalıdır (bk. Bölüm 4.4).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

<u>Böbrek fonksiyonları normal olan yetişkinlerde (GFR ≥ 90 ml/dk)</u>

Önerilen başlangıç dozu günde bir kez bir 15/1000 mg'dır. Terapötik yanıt ve tolerabilite değerlendirildikten sonra gerekirse doz kademeli olarak artırılabilir.

Pioglitazon veya metformin monoterapisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda önerilen doz günde iki kez bir 15/1000 mg (daha önceden kullanılan metformin dozuna bağlı olarak)'dır.

Uygulama şekli:
DROPİA-MET oral yolla alınır.
DROPİA-MET bir bardak suyla birlikte alınmalıdır.

Yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra almak metforminle ilişkili gastrointestinal belirtileri azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Metformin içeren ürünlerle tedaviye başlamadan önce ve başlandıktan sonra yılda en az bir kez glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerlendirilmelidir. Böbrek yetmezliği riski yüksek olan hastalarda ve yaşlılarda böbrek fonksiyonları daha sık (3-6 ayda bir) değerlendirilmelidir.

Maksimum günlük metformin dozu tercihen 2-3 doza bölünmelidir. GFR <60 mL/dk olan hastalara metformin başlanmadan önce laktik asidoz riskini artırabilecek faktörler (bk. Bölüm 4.4) gözden geçirilmelidir.

Hastaya uygun dozda sabit doz kombinasyonu yoksa yerine mono bileşenler kullanılmalıdır.

GFR mL/dk	Metformin	Pioglitazon
60-89	Günlük maksimum doz 3000 mg'dır. Azalan böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak doz azaltılabilir.	Doz ayarlamasına gerek yoktur. Günlük maksimum doz 45 mg'dır.
45-59	Günlük maksimum doz 2000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısı kadardır.	
30-44	Günlük maksimum doz 1000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısı kadardır.	
<30	Metformin kullanımı kontrendikedir.	

Karaciğer yetmezliği:
DROPİA-MET, karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda ve 18 yaşın altindaki adolesanlarda DROPİA-MET'in etkililiği ve güvenliliği tespit edilmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik 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 DROPİA-MET kullanımında böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

DROPİA-MET aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Pioglitazon, metformin hidroklorür veya DROPİA-MET'in içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (bkz. Bölüm 6.1).
- Kalp yetmezliği ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda (NYHA sınıf I-IV),
- Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri hikayesi olanlarda
- Nedeni araştırılmamış makroskopik hematürisi olan hastalarda
- 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
- Akut metabolik asidozun herhangi bir tipinde (ör. diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz)
- Diyabetik prekoması olan hastalarda
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR<30 mL/dk)
- Aşağıdakiler gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme potansiyeli olan akut durumlar:
  -Dehidratasyon
  -Şiddetli enfeksiyon
  -Şok
- İyotlu kontrast maddelerinin intravasküler uygulaması (bkz. Bölüm 4.4.)
- Emzirme

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.

Pioglitazonun diğer antidiyabetik ilaçlarla birlikte üçlü kombinasyon olarak kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

Laktik asidoz
Laktik asidoz, böbrek fonksiyonlarında akut kötüleşme veya kardiyorespiratuvar hastalık veya sepsis durumlarında meydana gelebilen, ender fakat ciddi bir metabolik komplikasyondur. Metformin birikimi, böbrek fonksiyonlarının akut kötüleşmesi sırasında meydana gelebilir ve laktik asidoz riskini arttırır.

Dehidratasyon durumlarında (şiddetli diyare ve kusma, ateş, hararet, az miktarda sıvı tüketimi), DROPİA-MET kullanımına ara verilmeli ve bir sağlık profesyoneli ile iletişime geçilmelidir.

Metformin ile tedavi edilen hastalara, böbrek fonksiyonlarını akut olarak bozabilecek bir tıbbi ürün (antihipertansif ilaçlar, diüretikler veya non-steroidal anti-inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar gibi) başlanırken dikkatli olunmalıdır. Aşırı alkol tüketimi, karaciğer yetmezliği, kontrol altına alınamamış diyabet, ketoz, uzun süreli açlık, hipoksiye sebep

olabilecek herhangi bir durum veya laktik asidoza sebep olabilecek herhangi bir ilaç ile metforminin birlikte kullanımı gibi durumlar laktik asidoza sebep olabilir (bk. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Hastalar ve/veya hasta bakıcılar, laktik asidoz riski hakkında bilgilendirilmelidir. Laktik asidoz, takiben koma gelişimine yol açan asidoza bağlı dispne, karın ağrısı, kas krampları, asteni ve hipotermi ile karakterizedir. Eğer laktik asidozdan şüpheleniliyorsa derhal DROPİA-MET kullanımı durdurulmalı ve tıbbi yardım alınmalıdır. Kan pH'sında azalma (<7,35), 5 mmol/L'nin üstünde plazma laktat seviyesi, artmış anyon açığı ve laktat/piruvat oranı diagnostik laboratuvar bulgularıdır.

Böbrek fonksiyonu
GFR tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli olarak değerlendirilmelidir (bk. Bölüm 4.2). GFR <30 mL/dk olan hastalarda metformin kontrendikedir ve böbrek fonksiyonunu değiştiren koşulların varlığında geçici olarak kesilmelidir (bk. Bölüm 4.3).

Yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonları sık ve asemptomatiktir. Antihipertansif, diüretik ve 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 gelişme risk faktörü olan tedavi gören hastalarda (örn. daha önce miyokardiyal infarktüsü geçirmiş olanlar semptomatik koroner arter hastalığı bulunanlar ya da yaşlılar), 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. Pioglitazon pazarlama sonrası dönemde kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda ya da insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında kalp yetmezliği vakaları rapor edilmiştir. İnsülin ve pioglitazon sıvı tutulumu ile ilişkilendirildiğinden eş zamanlı uygulanmaları ödem riskini artırabilir. Ayrıca, pioglitazon ve selektif COX-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçları birlikte kullanan hastalarda, pazarlama sonrası dönemde periferik ödem ve kalp yetmezliği vakaları da raporlanmıştır. Kalp ile ilgili rahatsızlık durumlarında tedavi durdurulmalıdır.

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

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

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 verilerde, 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 hikayesi, bazı mesleki ya da kemoterapötik ajanlara maruz kalınması örneğin, siklofosfamid 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 sıkışmama hissi gibi diğer semptomlar gelişecek olursa, hastalara hemen doktorlarına bilgi vermeleri önerilmelidir.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi
Pazarlama sonrası deneyimler sırasında pioglitazon ile karaciğer enzimlerinde artış ve seyrek olarak hepatoselüler fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Çok nadir vakada ölümle sonuçlandığı bildirilse de bunun gerçek sebebi belirlenememiştir. Bu nedenle, DROPİA-MET tedavisi sırasında düzenli olarak karaciğer enzimlerinin izlenmesi önerilmektedir. Tüm hastalarda DROPİA-MET tedavisinden önce karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir.
Başlangıçtaki karaciğer enzim seviyeleri yüksek (ALT normal değerlerin üst limitinden 2,5 kat fazla) olan veya herhangi bir karaciğer hastalığı belirtisi olan hastalarda DROPİA-MET tedavisine başlanmamalıdır.

DROPİA-MET ile tedavi başlandıktan sonra klinik değerlendirmeye göre 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, bitkinlik, anoreksi ve/veya koyu renkli idrarın da dahil olduğu hepatik fonksiyon yetmezliğini işaret eden belirtiler gelişirse, karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Hastada DROPİA-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
Pioglitazon ile yapılan klinik çalışmalarda doza bağımlı, yağ birikimine ve bazı vakalarda birlikte olan sıvı retansiyonuna bağlı olabilen kilo artışı kanıtı ortaya çıkmıştır. 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 rölatif 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
DROPİA-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 tiyazolidindionlar 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 DROPİA-MET tedavisi, genel, spinal veya epidural anestezi uygulanacak elektif cerrahi girişimlerden 48 saat önce kesilmelidir.

Ameliyat veya oral beslenmenin yeniden başlatılmasından sonraki 48 saatten daha kısa bir süre sonra böbrek fonksiyonunun yeniden değerlendirilmesi ve stabil bulunmasu şartıyla tedavi yeniden başlatılabilir.

İyotlu kontrast madde
İyotlu kontrast maddelerinin intravasküler olarak uygulanması kontrast kaynaklı nefropatiye yol açabilir, bu da metformin birikmesine ve laktik asidoz riskinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle, metformin bileşeni nedeniyle, incelemeden önce veya inceleme sırasında DROPİA-MET tedavisi kesilmeli ve işlemden sonra 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

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).

Diğer
Randomize, kontrollü, çift-kör klinik çalışmaların analiz edilmesinin sonucunda, kadınlarda oluşan kemik kırıklarının insidansında artış olduğu gözlemlenmiştir (bk. Bölüm 4.8).

Hesaplanan kırık insidansı, pioglitazonla tedavi edilen kadınlarda 1,9 kırık/ 100 hasta yılı, karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen kadınlarda ise 1,1 kırık/ 100 hasta yılı olarak hesaplanmıştır. Pioglitazon grubunda elde edilen verilerde kadınlar için gözlenen aşırı kırık riski, 0,8 kırık/l00 hasta kullanım yılı olarak bulunmuştur.

Bazı epidemiyolojik çalışmalar hem erkek hem de kadınlarda benzer şekilde artmış kırık riskini ortaya koymaktadır. Uzun süre pioglitazon ile tedavi edilen kadınlarda kırık riski dikkate alınmalıdır (bk. Bölüm 4.8).

Sitokrom P450 2C8 inhibitörler (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).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pioglitazon/metformin kombinasyonu ile etkileşim çalışmaları bulunmamaktadır Aşağıdaki ifadeler her aktif madde (pioglitazon ve metformin) için ayrı ayrı var olan verileri yansıtmaktadır.

Metformin

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyenler:

Alkol

Alkol intoksikasyonu, özellikle açlık, yetersiz beslenme veya karaciğer yetmezliği durumlarında laktik asidoz riskinin artmasıyla ilişkilidir.

İyotlu kontrast maddeler
İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması kontrast madde nefropatisine 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 (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Eş zamanlı kullanımında dikkat edilmesi gerekenler:
Selektif siklooksijenaz (COX) 2 inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİİ, ADE inhibitörleri, anjiyotensin 2 reseptör antagonistleri ve diüretikler (özellikle kıvrım diüretikleri) gibi bazı tıbbi ürünler, laktik asidoz riskini arttırarak böbrek fonksiyonlarına zarar verebilir. Bu ürünleri kullanırken veya kullanmaya başlamadan önce, böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir.

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

Pioglitazon
Pioglitazon ile birlikte gemfibrozilin (Sitokrom P450 2C8 inhibitörü) eş zamanlı uygulaması, pioglitazonun EAA'sını 3 kat arttırdığı 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).

Pioglitazonun rifampisin (Sitokrom P4502C8 indükleyici) ile birlikte uygulanması, pioglitazonun EAA' sını %54 azalttığı rapor edilmiştir. Pioglitazon ile rifampisinin eş zamanlı kullanımında pioglitazon dozunun artırılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Glukokortikoidler (sistemik veya lokal yolla verilenler), adrenerjik beta-2 agonistler ve diüretikler gerçek hiperglisemik aktiviteye sahiptir. Hastalar bilgilendirilmeli ve özellikle tedavinin başlangıcında kan glukoz seviyeleri daha sık kontrol edilmelidir. Gerekli olduğu takdirde, diğer ilaç ile tedavi sırasında ve sonlandırılmasından sonra antihiperglisemik ürünün dozu ayarlanmalıdır.

ADE inhibitörleri kan şekeri seviyesini düşürebilir. Gerekli olduğu takdirde, antihiperglisemik tıbbi ürünün dozu, diğer tıbbi ürün ile yapılan terapi sırasında ve bunun durdurulmasına göre ayarlanmalıdır.

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 indüklenebilir 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.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi "C"

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların DROPİA-MET kullanması önerilmemektedir. Hamile kalmak isteyen hastalarda DROPİA-MET tedavisi durdurulmalıdır.

Gebelik dönemi
Pioglitazon/metformin kombinasyonu için gebeliğe ilişkin hiçbir klinik öncesi veya klinik veri mevcut değildir.

<u>Pioglitazon ile ilişkili risk:</u>
Hayvan çalışmalarında, pioglitazonun teratojenik etki göstermediği, ancak farmakolojik etkisiyle ilişkili fetotoksisite gösterdiği belirtilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

<u>Metformin ile ilişkili risk:</u>
Metformin ile yapılan hayvan çalışmaları, teratojenik etki göstermemiştir. Küçük klinik çalışmalarda, metformin ile ilişkili malformasyon gözlenmemiştir.

DROPİA-MET gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik gerçekleşirse DROPİA-MET tedavisi durdurulmalıdır.

Laktasyon dönemi
Pioglitazon/metformin kombinasyonu için emzirmeye ilişkin hiçbir klinik öncesi veya klinik veri mevcut değildir.

Emziren sıçanların sütünde pioglitazon ve metformin'e rastlanmıştır. Emzirme sırasında bebeğin tıbbi ürüne maruz kalıp kalmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle, DROPİA-MET emziren kadınlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3.).

Üreme yeteneği/Fertilite
Yapılan hayvan fertilite çalışmalarında pioglitazonun çiftleşme, döllenme ve fertilite üzerine etkisi olmamıştır.

Erkek ve dişi sıçanlar ile metformin 600 mg/kg/gün (insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 3 katı) dozu ile yapılan çalışmalarda fertilite üzerine bir etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
DROPİA-MET'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak, görme bozukluğu yaşayan hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti
Pioglitazon ve metformin kombinasyonu ve eş zamanlı pioglitazon ve metformin ile klinik çalışmalar yürütülmüştür (bkz. Bölüm. 5.1). Tedavinin başlangıcında karın ağrısı, ishal, iştah kaybı, bulantı, kusma oluşabilir. Bu reaksiyonlar çok yaygın olmakla birlikte birçok olguda kendiliğinden düzelir. Laktik asidoz ciddi bir reaksiyondur ve 10.000 hastanın birinden az görülür (bkz. bölüm 4.4) ve diğer kemik kırığı, kilo alımı ve ödem gibi reaksiyonlar 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

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 (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ile < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ile <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ile < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Advers reaksiyon	**Advers reaksiyonların sıklığı**		
	Pioglitazon	**Metformin**	**Pioglitazon & metformin kombinasyonu**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın		Yaygın
Sinüzit	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar			
Mesane kanseri	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Anemi			Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar [1]	Bilinmiyor		Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Vitamin B_{12} azalması /eksikliği [2]		Çok seyrek	Çok seyrek
Laktik asidoz		Çok seyrek	Çok seyrek
Sinir sistemi hastalıkları			
Hipo-estezi	Yaygın		Yaygın
Uykusuzluk	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Baş ağrısı			Yaygın
Tat alma bozukluğu		Yaygın	Yaygın
Göz hastalıkları			
Görme bozukluğu [3]	Yaygın		Yaygın
Makula ödemi	Bilinmiyor		Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıkları [4]			
Karın ağrısı		Çok yaygın	Çok yaygın
İshal		Çok yaygın	Çok yaygın
Gaz			Yaygın olmayan
İştahsızlık		Çok yaygın	Çok yaygın
Mide bulantısı		Çok yaygın	Çok yaygın
Kusma		Çok yaygın	Çok yaygın
Hepatobiliyer hastalıklar			
Hepatit [5]		Bilinmiyor	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Eritem		Çok seyrek	Çok seyrek
Kaşıntı		Çok seyrek	Çok seyrek
Ürtiker		Çok seyrek	Çok seyrek
Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Kemik kırığı [6]	Yaygın		Yaygın

Artralji			Yaygın
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Hematüri			Yaygın
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			
Erektil fonksiyon bozukluğu			Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			
Ödem [7]			Yaygın
Araştırmalar			
Ağırlık artışı [8]	Yaygın		Yaygın
Alanin aminotransferaz artışı [9]	Bilinmiyor		Bilinmiyor
Karaciğer fonksiyon testleri anormalliği [5]		Bilinmiyor	Bilinmiyor

Numaralandırılan advers reaksiyonların açıklaması

[1] Pazarlama sonrası dönemde pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Anafilaksi, anjioödem ve ürtiker bu reaksiyonlara örnektir.

[2] Metforminin uzun süreli tedavisi, B12 vitamini emiliminin azalmasıyla birlikte serum seviyelerinin düşmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bir hasta megaloplastik anemi ile başvurursa, bu etiyolojinin dikkate alınması önerilir.

[3] Görme bozuklukları tedavinin erken döneminde bildirilmiştir. Lensin şişmesi ve kırılma indeksindeki değişiklikler kan glikozundaki değişikliklerle ilişkilidir.

[4] Gastrointestinal bozukluklar, tedavinin başlangıcında sık gözlenmektedir ve birçok olguda kendiliğinden geçmektedir.

[5] İzole raporlar: Karaciğer fonksiyon test anormalliği veya hepatit. Metformin tedavisinin kesilmesiyle düzelir.

[6] 3,5 yıllık bir sürede 8100 pioglitazonla ve 7400 karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen grupların kullanıldığı randomize, karşılaştırılmalı, çift kör klinik çalışmalardan elde edilen kemik kırığı advers olay raporları analiz edilmiştir. Pioglitazon kullanan kadınlarda (%2,6), karşılaştırılan ilaç kullananlara (%1,7) göre kırıklarda yüksek bir oran gözlenmiştir. Karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen erkeklerle (%1,5) kıyaslandığında pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde (%1,3) kırıklarda bir artış gözlenmemiştir.

3,5 yıl süreli PROactive çalışmasında, pioglitazonla tedavi edilen kadın hastaların 44/870 (%5,1; 100 hasta yılı başına 1 kırık) ünde kırık görülürken, karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen kadınlarda ise bu oran bu 23/905 (%2,5; 100 hasta yılı başına 0,5 kırık) dir.

Pioglitazon (%1,7) ile tedavi edilen erkeklerde, karşılaştırılan ilaç (%2,1) ile kıyaslandığında kırık oranında herhangi bir artış gözlenmemiştir. Pazarlama sonrası hem erkek hem de kadın hastalarda kemik kırığı olduğu bildirilmiştir (bk. Bölüm 4.4).

[7] Aktif kontrollü karşılaştırma çalışmalarında, metformin ve pioglitazon ile tedavi edilen hastaların %6,3'ünde ödem gözlenirken metformin tedavisine sülfonilüre

eklenen hastaların %2,2'sinde ödem gözlenmiştir. Ödem genellikle hafif-orta derecede gözlenmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.
[8] 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.
[9] Pioglitazon ile yürütülen klinik çalışmalarda, ALT seviyelerinin normal üst limitin >3 katına yükselme insidansı plaseboya eş değer bulunmakla birlikte metformin veya sülfonilüre karşılaştırma gruplarında görülenden daha düşük bulunmuştur. Piogliatazon tedavisi ile ortalama karaciğer enzim seviyeleri azalmıştır.
Kontrollü klinik çalışmalarda pioglitazon tedavisi ile kalp yetmezliği bildirimlerinin insidansı, plasebo, metformin ve sülfonilüre gruplarındaki ile aynı olmuştur fakat insülin ile kombinasyon tedavisinde kullanıldığında daha yüksek bulunmuştur. Önceden mevcut majör makrovasküler hastalığı olan hastaların değerlendirildiği bir sonuç çalışmasında ciddi kalp yetmezliğinin insidansı, plasebo ile karşılaştırıldığında insülini içeren tedaviye eklenen pioglitazon ile %1,6 daha yüksek olmuştur. Ancak bu durum bu çalışmada mortalitede artışa yol açmamıştır. Pioglitazon ve insülin alan hastaların değerlendirildiği bu çalışmada, 65 yaşın altındaki hastalar ile karşılaştırıldığında ≥65 yaş hastalar arasında kalp yetmezliği olan daha yüksek bir hasta yüzdesi gözlenmiştir (%4 karşısında %9,7). Pioglitazonsuz insülin kullanan hastalarda kalp yetmezliği insidansı ≥65 yaş hastalar arasında %8,2 iken 65 yaşın altındakilerde %4 olmuştur. Kalp yetmezliği, pioglitazonun ticari kullanımı ile bildirilmiş ve pioglitazon insülin ile kombine kullanıldığında ya da kalp yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında bildirimler daha sık olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr ; e- posta: tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Klinik çalışmalarda 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.

İleri derecedeki metformin doz aşımı (veya eşlik eden laktik asidoz riski), tıbbi aciliyeti olan ve hastanede tedavi edilmeyi gerektiren laktik asidoza yol açabilir.

Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beslenme sistemi ve metabolizma**,** Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, insülin hariç kan şekeri düşürücü ilaçlar, Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları.
ATC Kodu: A10BD05

DROPİA-MET, tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolü iyileştirmek için farklı etki mekanizmalarına sahip iki antidiyabetik ajanı, tiazolidindion sınıfının bir üyesi olan pioglitazon ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorürü birleştirmektedir. Biguanidler esas olarak endojen hepatik glukoz üretimini azaltarak etki gösterirken, tiazolidindionlar insülin duyarlılığını artırırlar.

Pioglitazon/metformin kombinasyonu
Pioglitazon 15 mg / metformin 850 mg BID (N=201) sabit doz kombinasyonlu tablet, pioglitazon 15 mg BID (N = 189) ve metformin 850 mg BID (N=210), HbA1c taban değeri ortalama %9,5 olan tip 2 diyabet hastalarında randomize çift taraflı kör paralel grup çalışmasında incelenmiştir. Hastaların kullandığı diğer anti-diyabetik tıbbi ürünler, başlangıç ölçümlerinden 12 hafta önce kesilmiştir. 24 haftalık tedaviden sonra HbA1c'nin ortalama taban değerindeki değişim pioglitazon/metformin kombinasyon grubunda-%1,83, pioglitazon grubunda-%0,96 ($p<0,0001$) ve metformin grubunda-%0,99 ($p<0,0001$) olarak ölçülmüştür.

Bu çalışmada görülen pioglitazon/metformin kombinasyonunun güvenlik profili, kombinasyonda yer alan etkin maddelerin ayrı ayrı gösterdikleri bilinen advers etkilerinden farklı bir güvenlilik uyarısı ortaya çıkarmamıştır.

Pioglitazon
Pioglitazonun etkileri insülin direncinde azalmayla ilişkili olabilir.
Pioglitazon hayvanlarda karaciğer, yağ ve iskelet kası hücrelerinde artmış insülin duyarlılığına yol açan spesifik nükleer reseptörlerin (peroksizom proliferator aktive eden reseptör gama) aktivasyonu yoluyla etki ediyor gibi görünmektedir. İnsülin direnci durumunda pioglitazon tedavisinin hepatik glukoz çıkışını azalttığı ve periferik glukoz kullanımını artırdığı gösterilmiştir.

Tip 2 *diabetes mellituslu* hastalarda açlık ve tokluk glisemik kontrolü ilaçla düzelmiştir. Düzelmiş glisemik kontrol hem açlık hem tokluk plazma insülin konsantrasyonlarında azalma ile ilişkilidir. Pioglitazon ile gliklazid monoterapisinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışma tedavi başarısızlığına (tedavinin ilk altı ayından sonra HbAl c'nin ≥ %8 olarak görülmesi şeklinde tanımlanmıştır) dek geçen sürenin değerlendirilmesi amacıyla iki yıla uzatılmıştır. Kaplan-Meier analizinde, gliklazid ile tedavi edilen hastalarda tedavi başarısızlığına dek geçen süre pioglitazon ile tedavi edilenlere göre daha kısa bulunmuştur. İkinci yılda glisemik kontrol (HbAlc <%8 olarak tanımlanmıştır) pioglitazon ile tedavi edilen hastaların %69'unda ve gliklazid ile tedavi edilenlerin %50'sinde devam etmiştir. Metformin tedavisine gliklazid ve pioglitazonun ayrı ayrı eklenmesini karşılaştıran 2 yıllık bir çalışmada, tedavi gören 2 grubun HbA1c taban değerindeki ortalama değişim, glisemik kontrol açısından baz alınarak değerlendirilmiştir. Bir yılın ardından iki grubun değerleri birbirine benzer olarak ölçülmüştür. İkinci yılda HbA1c'nin bozulma hızı, pioglitazon kullanımında daha yavaştır.

Plasebo kontrollü bir çalışmada, üç aylık insülin optimizasyon süresine rağmen yetersiz glisemik kontrolü olan hastalara, 12 ay boyunca randomize olarak pioglitazon veya plasebo verilmiştir. Pioglitazon alan hastaların, sadece insülin kullanmaya devam eden hastalara kıyasla HbA1c seviyelerinde ortalama %0,45'lik bir düşüş meydana gelmiştir. Ayrıca pioglitazon ile tedavi edilen grupta, insülin dozunda da bir düşüş meydana gelmiştir.

HOMA analizi pioglitazonun beta hücre fonksiyonunu düzeltmesinin yanı sıra insülin duyarlılığını artırdığını göstermektedir. İki yıllık klinik çalışmalar bu etkinin sürdüğünü göstermiştir.

Bir yıllık klinik çalışmalarda, pioglitazon, sürekli olarak, albümin/kreatinin oranında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlamıştır.

On sekiz haftalık küçük ölçekli bir çalışmada, tip 2 diyabet hastaları üzerinde pioglitazon (45 mg monoterapiye karşılık plasebo) etkinliği çalışılmıştır. Pioglitazon belirgin kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur. Ekstra abdominal yağ kütlesinde artış olurken, viseral yağlanma anlamlı derecede azalmıştır. Pioglitazon ile vücut yağ dağılımında benzer değişimlere insülin duyarlılığındaki iyileşme de eşlik etmiştir. Birçok klinik çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında pioglitazon alan hastaların total plazma trigliseridlerinde ve serbest yağ asitlerinde düşüş ve HDL-kolesterol seviyelerinde artış gözlenmiştir. LDL-kolesterol seviyelerinde ise, küçük ve klinik olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir. İki yıla yakın süren çalışmalarda plasebo, metformini gliklazid ile karşılaştırıldığında, pioglitazon total plazma trigliseridlerinde ve serbest yağ asitlerinde düşüş ve HDL-kolesterol seviyelerinde artış gözlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, pioglitazonun LDL-kolesterol seviyesini istatistiksel olarak anlamlı artışta neden olmadığı, metformin ve gliklazidin azalttığı gözlenmiştir. Yirmi haftalık bir çalışmada, pioglitazon açlık trigliseridlerini azaltması yanı sıra, hem emilmiş hem de hepatik olarak sentezlenen trigliserid üzerinde etki ederek postprandiyal hipertrigliseridi azaltmıştır. Bu etkiler pioglitazonun glisemik etkisinden bağımsızdır ve glibenklamidden istatistiki olarak anlamlı derecede farklıdır.

Bir kardiyovasküler sonuç çalışması olan PROactive'de tip 2 *diabetes mellitus* ve önceden mevcut majör kardiyovasküler hastalığı bulunan 5238 hasta, 3,5 yıla kadar uzanan bir süreyle mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedaviye ek olarak pioglitazon ya da plasebo almak üzere randomize edildi. Hastaların yaklaşık 1/3'ü insülini metformin ile ya da bir sulfonilüre ile birlikte alıyordu. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 62 ve ortalama diyabet süresi 9,5 yıldı. Çalışmaya alınmaya uygun olabilmek için hastalarda miyokard infarktüsü, inme, perkutan kardiyak girişim ya da koroner arter bypass grefti, akut koroner sendrom, koroner arter hastalığı ya da periferik arteriyel obstruktif hastalıklardan biri ya da daha fazlasının bulunması gerekiyordu. Hastaların yaklaşık yarısı daha önce miyokard infarktüsü geçirmişti ve yaklaşık %20'si bir inme yaşamıştı. Hastaların hemen hemen tümü (%95) kardiyovasküler ilaçlar (beta blokörler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, nitratlar, diüretikler, aspirin, statinler, fibratlar) alıyordu.

Çalışma, tüm nedenlere bağlı mortalite, fatal olmayan miyokard infarktüsü, inme, akut koroner sendrom, major bacak amputasyonu, koroner revaskularizasyon ve bacak revaskülarizasyonu bileşiminden oluşan primer son noktası açısından başarısız olsa da" sonuçlar pioglitazon kullanımıyla ilgili olarak uzun vadeli kardiyovaskuler kaygılar olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, ödem, kilo alımı ve kalp yetmezliği insidansları artmıştır. Kalp yetmezliğine bağlı mortalite artışı gözlenmemiştir.

Metformin
Metformin hem bazal, hem de postprandial plazma glukoz düzeylerini düşüren antihiperglisemik etkilere sahip bir biguaniddir. İnsülin salgısını stimüle etmemekte ve böylece hipoglisemiye neden olmamaktadır.

Metformin üç mekanizma ile etki edebilmektedir:
* Glukoneogenez ve glikojenolizin inhibisyonuyla hepatik glukoz üretimini azaltır.
* Kaslarda insülin duyarlılığını hafif derecede artırarak, periferik glukoz alımı ve kullanımını iyileştirir.
* İntestinal glukoz emilimini geciktirir.

Metformin glikojen sentaza etki ederek intrasellüler glikojen sentezini stimüle eder. Metformin spesifik membran glukoz taşıyıcısı tiplerinin taşıma kapasitesini artırmaktadır (GLUT-1 ve GLUT-4).

İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak metforminin lipit metabolizması üzerinde de olumlu etkileri vardır. Bu durum kontrollü, orta veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: Metformin toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürmektedir.

Prospektif, randomize bir çalışmada (UKPDS) tip 2 diyabetli hastalarda yoğun kan glukoz kontrolünün uzun vadeli yararı gösterilmiştir. Tek başına diyetle tedavinin başarısız olmasının ardından metforminle tedavi edilen aşırı kilolu hastalarda elde edilen bulguların analizi:

- Metformin grubunda (29,8 olay/1.000 hasta-yılı) sadece diyete karşı (43,3 olay/1.000 hasta-yılı), p= 0,0023 ve kombine sulfonilüre ve insulin monoterapi gruplarına karşı (40,1 olay/1,000 hasta-yılı), p= 0,0034 diyabetle ilişkili komplikasyona yönelik mutlak riskte anlamlı azalma meydana gelmiştir.
- Diyabetle ilişkili mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 7,5 olay/1.000 hasta-yılı, sadece diyet 12,7 olay/1.000 hasta-yılı, p= 0.017.
- Genel mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: Sadece diyete karşı [(20,6 olay/1.000 hasta-yılı) (p= 0,011)] ve kombine sulfonilüre ve insulin monoterapi gruplarına karşı [18,9 olay/1.000 hasta-yılı (p= 0,021)] metformin 13,5 olay/1.000 hasta-yılı.
- Miyokard enfarktüsüne yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 11 olay/1.000 hasta-yılı, sadece diyet 18 olay/1.000 hasta-yılı, (p= 0,01).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Pioglitazon/metformin kombinasyonu

Sağlıklı gönüllülerde yapılan biyoeşdeğerlilik çalışmaları pioglitazon ve metformin kombinasyonuna ait biyoeşdeğerliliğinin ayrı ayrı uygulanan pioglitazon ve metformin tabletlerin biyoeşdeğerliğine eşit olabileceğini göstermiştir.

Sağlıklı bireylere pioglitazon/metformin hidroklorür kombinasyonu uygulandığında besinlerin pioglitazonun EAA ve C_{maks} değerlerine etki etmediği gözlenirken metforminin ortalama EAA ve C_{maks} değerlerini düşürdüğü (sırasıyla %13 ve %28) gözlenmiştir. Besinlerle birlikte pioglitazonun yarılanma ömrü yaklaşık 1,9 saat, metforminin ise 0,8 saat geciktiği belirtilmiştir.

Her bir etkin maddeye ait (pioglitazon ve metformin) farmakokinetik veriler aşağıda sunulmuştur.

Pioglitazon

Emilim:
Pioglitazon, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve değişime uğramamış pioglitazonun doruk plazma konsatrsayonlarına genellikle uygulamadan 2 saat sonra erişilir. 2-60 mg arasındaki dozlarda plazma konsantrasyonlarında orantısal artışlar gözlenmiştir. Kararlı durum düzeyine tedavinin 4-7. gününde ulaşılmaktadır. Tekrarlanan dozlar bileşiğin ya da metabolitlerinin birikimine yol açmamaktadır. Emilim besin alımından etkilenmez. Mutlak biyoyararlanım %80'den fazladır.

Dağılım:
İnsanlarda tahmin edilen dağılım hacmi 0.25 L/kg'dır. Pioglitazon ve tüm aktif metabolitleri plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (> %99).

Biyotransformasyon:
Pioglitazon alifatik metilen gruplarının hidroksilasyonu ile yaygın olarak karaciğerde metabolize edilmektedir. Bu esas olarak sitokrom P4502C8 yoluyla olsa da daha az düzeyde birçok başka izoform görev yapmaktadır. Tanımlanmış altı metabolitin üçü aktiftir (M-II, M-III ve M-IV). Aktivite, konsantrasyonlar ve proteine bağlanma dikkate alındığında, pioglitazon ve metabolit MIII etkinliği eşit katkıda bulunmaktadır. Buna dayanarak, M-IV'ün etkinliğe katkısı pioglitazonun yaklaşık üç katı iken M-II'nin göreceli etkinliği çok azdır.

İn vitro çalışmalar pioglitazonun sitokrom P450 subtiplerini baskıladığını göstermemiştir. İndüklenebilen P450 izoenzimleri olan 1A, 2C8/9 ve 3A4 insanda indüklenmemektedir.

Etkileşim çalışmaları pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri üzerinde herhangi bir önemli etkisi olmadığını göstermiştir. Pioglitazonun gemfibrozille (sitokrom P4502C8 inhibitörü) ya da rifampisinle sitokrom P4502C8 indükleyicisi) eş zamanlı kullanımının pioglitazon plazma konsantrasyonunu sırasıyla artırdığı ya da azalttığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5.).

Eliminasyon:
İnsana radyoaktif işaretli pioglitazonun oral uygulanmasından sonra, işaretli metabolitler esas olarak feçeste (%55) ve daha az oranda idrarda (%45) saptanmıştır. Hayvanlarda yalnızca idrarda ya da feçeste çok az miktarda değişmemiş pioglitazon saptanabilir. İnsanda değişmemiş pioglitazonun ortalama plazma eliminasyon yarılanma ömrü 5-6 saattir ve toplam aktif metabolitleri için bu süre 16-23 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
2-60 mg arasındaki dozlarda plazma konsantrasyonlarında orantısal artışlar gözlenmiştir.

Metformin

Emilim:
Oral metformin uygulamasının ardından, 2,5 saat içinde t_{maks} değerine erişilmektedir. 500 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı deneklerde yaklaşık %50 ila %60'tır. Oral dozun ardından dışkıyla atılan emilmemiş fraksiyon %20 ila %30 oranındadır.

Oral uygulamanın ardından, metformin emilimi doyurulabilirdir ve tamamlanmamıştır. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir. Normal metformin dozlarında ve dozlama programlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 24-48 saat içinde erişilmekte ve bunlar genellikle 1 mikrogram/mL'den düşük olmaktadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (Cmaks) maksimum dozlarda dahi 4 mikrogram /mL'yi geçmemiştir.

Gıda alımı metformin emilimini azaltır ve biraz geciktirir. 850 mg'lık bir dozun uygulamasının ardından, %40 daha düşük plazma doruk konsantrasyonu, %25 daha düşük EAA değeri ve pik_plazma konsantrasyonuna kadar geçen sürede 35 dakikalık bir gecikme gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Dağılım:
Plazma proteinine bağlanma önemsiz düzeydedir. Metformin eritrositlerin içinde dağılır. Pik kan düzeyleri, pik plazma düzeylerinden düşüktür ve hemen hemen aynı zamanda görülmektedir. Kırmızı kan hücreleri büyük ihtimalle dağılımın ikinci kompartmanını temsil etmektedir. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63-276 litredir.

Biyotransformasyon:
Metformin değişmemiş halde idrarla atılmaktadır. İnsanlarda herhangi bir metaboliti rastlanmamıştır.

Eliminasyon:
Metforminin renal klerensi> 400 mL/dak'dır; bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral uygulamayı takiben, belirgin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6,5 saattir. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa, renal klirens kreatininle orantılı olarak azalmakta ve dolayısıyla eliminasyon yarı ömrü de uzayarak plazma metformin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Metforminin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda pioglitazonun ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonları normal böbrek fonksiyonu olan deneklerde görülene göre daha düşüktür, ancak ana maddenin oral klerensi benzerdir. Bu nedenle serbest (bağımlı olmayan) pioglitazon konsantrasyonu değişmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Pioglitazonun total plazma konsantrasyonu değişmemektedir. Ancak dağılım hacmi artmaktadır. Bu nedenle intrinsik klerens azalmakta ve pioglitazonun bağlı olmayan fraksiyonu artmaktadır.

Yaşlılarda:
Kararlı durum farmakokinetik özellikleri 65 yaş ve üstündeki hasatlarda ve genç hastalarda benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Pioglitazon/metformin kombinasyonu ile herhangi bir hayvan çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler pioglitazon veya metforminle ayrı ayrı çalışmalardan elde edilen verilerdir.

Pioglitazon
Toksikoloji çalışmalarında, farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda tekrarlanan doz uygulamalarından sonra hemodilüsyon, anemi ve geri dönüşümlü eksantrik kardiyak hipertrofi ile birlikte plazma hacminde artış görülmüştür. Ayrıca, yağ birikimi artışı ve infiltrasyon gözlenmiştir. Bu bulgular tüm türlerde klinik uygulamanın ≤ 4 katı plazma konsantrasyonlarında gözlenmiştir. Pioglitazon ile yapılan hayvan çalışmalarında fetal büyüme geriliği görülmüştür.

Bu, pioglitazonun gebelikteki maternal hiperinsülinemiyi ve artmış insülin direncini azaltmasına ve fetal büyüme için gerekli metabolik substratları azaltıcı etkisine bağlanmıştır.

Kapsamlı *in vivo* ve *in vitro* genotoksisite çalışmaları dizisinde pioglitazonun, genotoksik potansiyele sahip olmadığı görülmüştür. İki yıl kadar pioglitazon ile tedavi edilen sıçanlarda üriner mesane epitelinde hiperplazi (erkek ve dişi) ve tümör (erkek) insidansında artış görülmüştür.

Erkek sıçanlarda üriner taşların oluşumu ve varlığı ile birlikte sürekli iritasyon ve hiperplazi, tümörijenik yanıtın mekanik temeli olarak kabul edilmiştir. Erkek sıçanlarda yapılan 24 aylık bir mekanik çalışma, pioglitazon uygulamasının mesanede hiperplastik değişikliklerin görülme sıklığında artışa yol açtığını göstermiştir. Rejime bağlı asitlenme önemli ölçüde azaldı, ancak tümör insidansını ortadan kalkmadı. Mikro kristallerin varlığı, hiperplastik cevabı şiddetlendirmiştir, ancak hiperplastik değişikliklerin birincil nedeni olarak görülmemiştir. Erkek sıçandaki tümörijenik bulguların insanlarla alaka düzeyi dışlanamaz.
Hem dişi hem de erkek farelerde tümorijenik yanıt saptanmamıştır. Mesane hiperplazisi, 12 ay kadar tedavi edilen köpeklerde ve maymunlarda görülmemiştir.

Bir hayvan modelinde ailesel adenomatoz polipotis (FAP), diğer iki tiazolidindion tedavisi ile kolonda tümör artışı saptanmıştır. Bu bulgunun ilaçla ilişkisi bilinmemektedir.

Metformin
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

Mikrokristalin selüloz
Polivinil prolidon
Kroskarmellos sodyum
Magnezyum stearat
HPMC/Methocel 5cP
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Polietilen glikol 8000

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
30, 60 ve 90 film tablet içeren Alüminyum / Alüminyum folyo blister ve karton kutu içerisinde.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2021/572

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-