

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİONAL 15/500/300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tablet 15 mg pioglitazona eşdeğer 16.531 mg pioglitazon HCl, 500 mg metformin HCl ve 300 mg alfa lipoik asit içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum nişasta glikolat 20,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe, oblong, bikonveks film kaplı tabletler, nüveler biri beyaz diğeri sarı renkte iki katmanlı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yalnızca diğeri diyabet ilaçları ile kontrol altına alınamayan nöropati gelişen hastalarda tek başına veya diğeri diyabet ilaçları ile birlikte kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PİONAL tedavisi hastaya göre özelleştirilmelidir. Açlık plazma glukozu (FPG) PİONAL'e verilen terapötik yanıtı kontrol etmek için kullanılmalıdır.

Genel: Tip 2 diyabetin tedavisinde antihiperglisemik tedavinin kullanımı etkinlik ve tolerabilite esasına göre bireyselleştirilmelidir.

Başlangıç dozunun seçimi, hastanın şuan ki pioglitazon ve/veya metformin rejimine ve bu ilaçların başlangıç dozlarına dayandırılmalıdır.

Günlük toplam PİONAL dozu pioglitazon (45 mg) veya metformin (2550 mg) için tavsiye edilen maksimum günlük dozu aşılmamalıdır.

Metformin Monoterapisinden Sonra Yeterli Kontrol Sağlanamamış Hastalarda Başlangıç Dozu: Pioglitazonun olağan başlangıç dozu esas alınarak (günlük 15–30 mg) PİONAL günde bir ya da iki kez uygulanabilir ve bu doz terapötik yanıt yeterliliği sağlanıncaya kadar azar azar artırılabilir.

Pioglitazon Monoterapisine Başlangıçta Yanıt Vermiş ve İlave Bir Glisemik Kontrol Gereken Hastalarda Başlangıç Dozu: Metforminin olağan başlangıç dozu esas alınarak (500 mg günde iki kez veya günlük 850 mg) PİONAL 15/500/300 mg film kaplı tablet günde iki kez veya PİONAL 15/850/300 film kaplı tablet günde bir kez uygulanabilir ve bu doz terapötik yanıt yeterliliği sağlanıncaya kadar azar azar artırılabilir.

Pioglitazon ve Metforminin Ayrı Ayrı Tabletler Olarak Kombinasyon Tedavisinden Geçilmesi Durumunda Başlangıç Dozu: Daha önce kullanılan metformin ve pioglitazon dozu esas alınarak PİONAL 15/500/300 mg veya 15/850/300 mg dozları şeklinde uygulanabilir.

Daha önce diğer hipoglisemik ajanlarla tedavi edilerek daha sonra PİONAL'e geçmiş olan hastalarda PİONAL'in etkinliği ve güvenliğini spesifik olarak inceleyen herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Tip 2 diyabet tedavisindeki herhangi bir değişiklik dikkate alınmalı ve glisemik kontroldeki değişiklikler uygun bir şekilde takip edilmelidir. PİONAL'e verilen terapötik yanıtı ve glisemik kontrolü takip etmek için FPG ve A_{1C} ölçümlerinin periyodik olarak yapılması gereklidir.

Özel Hasta Grupları

PİONAL hamilelik döneminde ve çocuklarda kullanılmaz.

Eğer hastada tedavinin başlangıcında aktif karaciğer hastalığı veya artmış serum transaminaz seviyeleri (ALT normal değerinin en yüksek limitinden 2,5 kat daha fazla ise) ile ilgili herhangi bir klinik kanıt varsa PİONAL ile tedavi uygulanmamalıdır. PİONAL ile tedaviye başlamadan önce ve başladıktan sonra periyodik olarak karaciğer enzimlerinin izlenmesi önerilmektedir.

Önerilen Maksimum Doz

Pioglitazon için önerilen maksimum günlük doz 45 mg'dır. Metformin için önerilen maksimum günlük doz yetişkinlerde 2550 mg'dır.

Uygulama şekli:

PİONAL aç karnına alınmalıdır. Eşlik eden gıda alımı alfa lipoik asit emilimini azaltabilir.

PİONAL bir bardak su (150 ml) ile alınız

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

PİONAL, serum kreatinin seviyeleri erkeklerde >1.5mg/dL'nin üzerinde ve >1.4 mg/dL'nin üzerindeki kadın hastalarda kullanılmamalıdır (*Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar*).

Hastanın ml/dakika cinsinden kreatinin klerensi (Clcr) değeri aşağıdaki formülden yararlanılarak, elde edilen serum kreatinin (mg/dl) değerleriyle hesaplanabilmektedir:

$$\text{Clcr} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin değeri (mg/dl)}} (\times 0,85 [\text{bayanlar için}])$$

Karaciğer yetmezliği:

Fonksiyonel karaciğer yetmezliği olan hastalarda PİONAL kullanılmamalıdır (*bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler, Karaciğer yetmezliği*).

Pediyatrik popülasyon:

PİONAL'in 18 yaş altı çocuklarda kullanımını destekleyen herhangi bir veri olmadığından, bu yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Metformin böbrekler yoluyla atıldığı için ve ileri yaşlarda böbrek fonksiyonları azalabileceğinden, yaşlı hastalarda PİONAL kullanımında böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

4.3. Kontrendikasyonlar

PİONAL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Pioglitazon, metformin hidroklorür, alfa lipoik asit veya preparat bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü (*bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddeler listesi*).
- Kalp yetmezliği ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda (NYHA sınıf I - IV)
- Kalp ve solunum yetmezliği, yakın zamanda geçirilen miyokard enfarktüsü ve şok gibi dokularda hipoksiye yol açan akut veya kronik hastalıklar

- Karaciğer bozukluğu
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Diyabetik ketoasidoz ve diyabetik prekoma
- Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon yetmezliği örneğin, serum kreatinin düzeyi erkeklerde >1.5 mg/dL ve kadınlarda >1.4 mg/dL (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) ve laktasyon gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme olasılığı olan akut durumlar.

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.

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 diyabet, ketozis, uzun süreli açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksiyle ilişkili olan herhangi bir durum gibi diğer iyi kontrol edilemeyen ilişkili risk faktörleri değerlendirilerek azaltılmalıdır.

Tanı

Laktik asidoz, komayı takiben asidoza bağlı dispne, karın ağrısı ve hipotermi ile karakterizedir. Kan pH'sında azalma, 5 mmol/l'nin üstünde 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 yılda en az 1 kez
- Serum kreatin seviyeleri normal insanlardaki seviyenin üst sınırında olanlar ve yaşlı hastalarda yılda en az 2-4 kez

Böbrek yetmezliği gelişme olasılığı yüksek hastalarda, örneğin 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 enfarktasyon veya semptomatik koroner arter hastalığı), hekimler daha düşük doz ile tedaviye başlamalı ve azar azar artırılmalıdır. 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. 75 yaşın üzerindeki hastalarda sınırlı deneyim bulunduğundan bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır.

İnsülin ile kombinasyon

Pioglitazon ile insülin kombinasyon halinde uygulandığında klinik çalışmalarda kalp yetmezliği insidansında bir artış gözlenmiştir. İnsülin ve pioglitazon sıvı tutulumu ile ilişkilendirildiğinden eşzamanlı şekilde uygulanmaları ödem ve iskemik kalp hastalığı riskini artırabilir. Bu nedenle insülin ile birlikte kullanımı çok sıkı takip edilmelidir.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Pazarlama sonrası deneyimler sırasında pioglitazon ile seyrek olarak hepatoselüler fonksiyon yetmezliği bildirilmiştir (*bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*). Tüm hastalarda PİONAL 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 PİONAL tedavisine başlanmamalıdır.

PİONAL tedavisi 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 PİONAL 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. Bu nedenle kilo artışı, kalp yetmezliği ile ilişkili sıvı retansiyonuna bağlı olabileceğinden yakından izlenmelidir.

Hematoloji

Pioglitazon tedavisi sırasında ortalama hemoglobin ve hematokrit seviyesinde küçük düşüşler gözlenmiştir; sırasıyla, %4 ve %4.1. Benzer değişiklikler metformin için de geçerlidir; hemoglobin için %3-4 ve hematokrit için %3.6-4.1 düşüş gözlenmiştir.

Hipoglisemi

İkili oral tedavide PİONAL'in sülfonilüre ile kombine edilerek kullanılması doz ilişkili hipoglisemi riski oluşturmaktadır; sülfonilüre dozunda düşüş yapılması gerekebilir.

Diyabetik hastalarda alfa lipoik asite bağlı hipoglisemi durumu olabileceğinden hastalarda diyabet tedavisinin düzenlenmesi gerekebilir.

Göz bozuklukları

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

Cerrahi

Metformin, dolayısıyla da PİONAL, genel anestezi uygulanacak elektif cerrahi girişimlerden 48 saat önce kesilmeli ve ameliyattan 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, incelemeye önce veya inceleme sırasında PİONAL kesilmeli ve işlemten 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

Randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmaların havuz analizlerinde, uzun süreli pioglitazon monoterapisi alan kadın hastalarda kemik kırığı insidansında artış olduğu gözlenmiştir (*bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*). Pioglitazon ile tedavi edilen hastaların takibi sırasında, özellikle kadın hastalarda kırık riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Sitokrom P450 2C8 inhibitörler (örn., gemfibrozil) veya indükleyiciler (örn., rifampisin) ile eş zamanlı pioglitazon kullanımında dikkat edilmelidir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir. Diyabetik tedavide pioglitazon doz ayarlaması önerilen pozoloji veya değişikliklere göre yapılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Alkolün düzenli tüketim, nöropatik klinik tablonun ortaya çıkması ve ilerlemesi için belirgin bir risk faktörünü temsil eder. Bu nedenle diyabetik nöropatili hastalara mümkün olduğunca alkolden uzak durmaları tavsiye edilir.

Sodyum uyarısı

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PİONAL ile etkileşim çalışmaları yapılamamıştır. Aşağıdaki ifadeler her aktif madde için ayrı ayrı var olan verileri yansıtmaktadır.

Etkileşim çalışmaları, pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik veya farmakodinamiği ile ilgili bir etki göstermediğini belirtmiştir. Erkekler ile yapılan çalışmalarda, ortalama indüklenebilir sitokrom P450, 1A, 2C8/9 ve 3A4 indüksiyonu gözlenmemiştir. İn vitro çalışmalarda, sitokrom P450'nin herhangi bir alt tipi ile inhibisyon olmadığı gözlenmiştir. Oral konseptifler, siklosporin, kalsiyum kanal blokörleri ve HMGCoA redüktaz inhibitörleri gibi bu enzimlerle metabolize olan maddelerin etkileşimi beklenmemektedir.

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

Doz ilişkili advers reaksiyon riskinin artma ihtimali olduğundan, gemfibrozil ile eş zamanlı kullanımda pioglitazon dozunun azaltılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Pioglitazonun rifampisin (CYP2C8 indükleyici) ile birlikte uygulanması, pioglitazonun EAA'sını %54 azaltmıştır. Pioglitazon ile rifampisinin eş zamanlı kullanımında pioglitazon dozunun artırılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Akut alkol intoksikasyon durumlarında (özellikle açlık, yetersiz beslenme veya hepatik yetmezlik durumlarında), PİONAL etken maddesi olan metformin nedeniyle meydana gelen laktik asidoz oranında yükselme gözlenmiştir.

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 tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik ilaçlar (örn., simetidin), ortak renal tübüler taşıma sistemleri için rekabet halinde oldukları için, 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 da

%81 oranında artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, metformin renal tübüler sekresyonla elimine edilen katyonik ilaçlarla birlikte uygulandığında, glisemik kontrolün yakından takip edilmesi ve diyabet tedavisinde değişiklik yapılması düşünülmelidir (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Alfa lipoik asitin sislpatin ile birlikte kullanılması durumunda sislpatinin etkisini azalabilir.

Alfa lipoik asit metal şelat oluşturucu bir maddedir. Bu sebeple metal bileşikleriyle birlikte uygulanmamalıdır (örn., demir ürünleri, magnezyum ürünleri, kalsiyum içerikleri nedeniyle süt ürünleri).

Dikkat edilmesi gereken kombinasyonlar

Glikokortikoidler (sistemik veya lokal yolla verilenler), 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 diğer ilaç ile tedavi sırasında ve sonlandırılmasından sonra antihiperglisemik ürünün dozu ayarlanmalıdır.

ADE inhibitörleri kan şekeri seviyesini düşürebilir. Gerekli olduğu takdirde diğer tıbbi ürün ile tedavi sırasında antihiperglisemik ürünün dozu ayarlanmalıdır.

Alfa lipoik asitin hipoglisemi riskini artırma potansiyeli olduğundan, insülin veya oral antidiyabetik kullanan hastalarda kan glukoz seviyeleri sıklıkla kontrol edilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Pioglitazonun gebe kadınlarda kullanımına dair 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*).

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

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında PİONAL kullanılmamalıdır. Eğer hasta hamile kalmak isterse veya hamilelik oluşursa anneye sağlayacağı olası fayda, fetüse gelebilecek olası zararı karşılamadığı durumda PİONAL kullanımını kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Pioglitazon ve metforminin her ikisi de laktasyon dönemindeki sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Emzirme sırasında bebeğin tıbbi ürüne maruz kalıp kalmayacağı bilinmemektedir. Alfa lipoik asidin anne sütüne geçip geçmediğine dair bilgi yoktur. Bu nedenle, PİONAL emziren kadınlarda kullanılmamalıdır (*bkz. Bölüm 4.4 Kontraendikasyonlar ve Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*).

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek ve dişi sıçanlar ile pioglitazon 40 mg/kg dozuna kadar (insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 9 katı, mg/m²) yapılan çalışmalarda fertilite üzerine bir etki gözlenmemiştir.

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

Üreme toksikolojisi üzerine yapılan çalışmalarda, alfa lipoik asit fertilite veya erken embriyonal gelişim üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PİONAL'in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur.

4.8.İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verileri

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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1000$) ve çok seyrek ($< 1/10,000$) şeklinde değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki ifadeler, pioglitazon ve metformin kombinasyonu ile ilişkili istenmeyen etki profiline dair bilgileri yansıtmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Flatulans

Metabolizma ve beslenme hastalıklar

Yaygın: Kilo artışı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıklar

Yaygın: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektile fonksiyon bozukluğu

Aktif kontrollü karşılaştırma çalışmalarında metformin ve pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda ödem %6.3 oranında gözlenmişken, metformin tedavisine sülfonilüre eklenen hastalarda ödem %2.2 oranında 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 yürütülen klinik çalışmalarda, ALT seviyeleri plaseboya eş değer olmakla birlikte normal üst limit değerlerinden üç kat daha büyüktür, ancak metformin veya sülfonilüre karşılaştırma gruplarında görülenden daha düşüktür. Pioglitazon tedavisi ile ortalama karaciğer enzim seviyeleri azalmıştır. Pazarlama sonrasında nadir olgularda

karaciğer enzimleri yükselişi veya hepatoselüler fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. Her ne kadar nadir olsa da, fetal sonuçlar bildirilmiştir; nedensel ilişki henüz belirlenmemiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, pioglitazon tedavisi ile kalp yetmezliği insidansı plasebo, metformin ve sülfonilüre tedavi grupları ile benzer gözlenmiştir, ancak insülin ile kombinasyonu sonucunda kalp yetmezliği insidansı artmıştır. Daha önce majör makrovasküler hastalığı olan hastalarda pioglitazon tedavisine insülin tedavisi eklendiğinde gözlenen ciddi kalp yetmezliği insidansı plaseboya oranla %1.6 oranında daha yüksektir. Pioglitazon ile kalp yetmezliği nadiren bildirilmiştir, ancak insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda kullanıldığında kalp yetmezliği daha sık bildirilmiştir.

Aşağıdaki ifadeler, alfa lipoik asit ile ilişkili istenmeyen etki profiline dair bilgileri yansıtmaktadır.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı, kusma, gastrik ve intestinal ağrı ve diyare.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Dermal kızarıklık, ürtiker, kaşıntı

Diğer

Çok seyrek: Glukozun artan kullanımına bağlı olarak kan glukoz düzeyi düşebilir. Bu vakalarda baş dönmesi, terleme, baş ağrısı ve görme bozukluklarını içeren hipoglisemi benzeri semptomlar tanımlanmıştır.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Tat alma bozukluğu

Pioglitazon ve metforminin pazarlama sonrası verileri

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Maküler ödem

Metformin

Metabolizma ve beslenme hastalıklar

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

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat alma bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Eritem, prürit, ürtiker

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PİONAL doz aşımına ilişkin veri mevcut değildir.

Pioglitazon

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.

Metformin

İleri derecedeki metformin doz aşımı tıbbi aciliyeti olan ve hastanede tedavi edilmeyi gerektiren laktik asidoza yol açabilir. Doz aşımı oluştuğunda, hastanın klinik durumuna göre belirlenecek uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir. 85 grama kadar çıkan miktarlarda alınan metformin ile hipoglisemi görülmezken, aynı koşullarda laktik asidoz meydana gelmiştir. Metformin, iyi hemodinamik koşullar altında 170 ml/dakika'ya kadar çıkan bir klerensle diyaliz yoluyla uzaklaştırılabilir.

Alfa lipoik asit

10-40 g arasındaki alfa lipoik asit oral dozlarının alkolle birlikte kazara veya intihar amaçlı kullanımı ile bazen ölüme sonuçlanabilen ciddi intoksikasyon belirtileri görülmüştür. İntoksikasyonun klinik belirtileri kendilerini psikomotor rahatsızlık veya bilincin bulanması şeklinde belli edebilirler. Daha ileri durumlarda tipik olarak genelleşmiş konvülsiyonlar ve laktat asidoz gelişimi eşlik eder. Ayrıca, alfa lipoik asit yüksek dozları ile intoksikasyonun

sonucu olarak hipoglisemi, şok, rabdomyoliz, hemoliz, yaygın intravasküler koagülasyon, kemik iliği depresyonu ve çoklu organ yetersizlikleri tanımlanmıştır.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları

ATC Kodu: A10BD

Etki Mekanizması

PİONAL, 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 artıran ajanlardır ve esas olarak periferik glukoz kullanımını artırarak etki gösterirler.

Pioglitazon

Pioglitazon periferde ve karaciğerde insülin direncini azaltarak insüline bağlı glukoz kullanımını artırır ve hepatik glukoz oluşumunu azaltmaktadır. Sülfonilürelerden farklı olarak, pioglitazon insülin salgılanmasını uyarmamaktadır. Pioglitazon, peroksizom proliferatör-aktif reseptör gammanın (PPAR γ) güçlü ve seçici agonistidir. PPAR reseptörleri, insülin aktivasyonu için önemli olan adipoz doku, iskelet-kas ve karaciğer gibi önemli dokularda bulunmaktadır. PPAR γ nükleer reseptör aktivasyonu glukoz ve lipid metabolizmasının kontrolünde rol oynayan insüline yanıt veren genlerin transkripsiyonunu modüle etmektedir. Diyabetik hayvan modellerinde, pioglitazonun tip 2 diyabette insülin direncinin karakteristik belirtileri olan hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemiye azalttığı bildirilmiştir. Pioglitazon, insülin direncini azaltarak dolaşımdaki insülin etkinliğini artırdığından, endojen insülin yokluğunda kan glukozunu düşürmemektedir.

Tip 2 diyabet hastalarında açlık ve tokluk glisemik kontrolde iyileşme gözlenmiştir. Glisemik kontrolde iyileşme açlık ve tokluk plazma insülin konsantrasyonlarındaki artış ile ilişkilidir. Gliklazide karşılık pioglitazon monoterapisi klinik çalışmasında, pioglitazon tedavisi alan hastalarda glisemik kontrol %69 sağlanmışken gliklazid tedavisi alanlarda %50 gözlenmiştir.

Plasebo kontrollü klinik çalışmada, hastalar 12 ay boyunca pioglitazon veya plasebo almışlardır. Pioglitazon alan hastaların HbA1c'lerindeki ortalama azalma %0.45 gözlenmiştir.

HOMA analizi pioglitazonun beta hücresi fonksiyonlarında iyileşme sağladığını ve insülin duyarlılığını artırdığını belirtmiştir.

Bir yıllık klinik çalışmalarda, albümin/kreatinin oranında pioglitazon tutarlı bir şekilde başlangıca göre istatistik olarak anlamlı düşüşler göstermiştir.

On sekiz haftalık 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 kütlelerinde artış olurken, visceral 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 artış ve HDL-kolesterol seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. LDL-kolesterol seviyelerinde ise, küçük ve klinik olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir. Yirmi haftalık bir çalışmada, pioglitazon ile açlık trigliseridlerinde ve postprandiyal hipertrigliseridemide düşüş gözlenmiştir. Bu etkiler pioglitazonun glisemik etkisinden bağımsızdır ve glibenklamidden istatistik olarak anlamlı derecede farklıdır.

Kardiyovasküler bir sonlanım çalışması olan PROaktif çalışmada, tip 2 diyabeti olan ve majör makrovasküler hastalığı olan hastalar mevcut olan antidiyabetik ve kardiyovasküler tedavinin yanı sıra 3.5 yıl boyunca pioglitazon veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Ortalama 9.5 yıllık diyabet öyküleri var idi. Hastaların yaklaşık üçte biri insülin ile birlikte metformin ve/veya sülfonilüre tedavisi almıştır. Çalışma sonunda, pioglitazon kullanımına bağlı uzun dönem kardiyovasküler durumun söz konusu olmadığı belirtilmiştir. Ancak, ödem, kilo alımı ve kalp yetmezliği insidansında artış gözlenmiştir. Kalp yetmezliğine bağlı mortalitede artış 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 azaltarak
- Kaslarda insülin duyarlılığını hafif derecede artırarak, periferik glukoz alımı ve kullanımını iyileştirerek
- İntestinal glukoz emilimini geciktirerek.

Metformin glikojen sentaza etki ederek intrasellüler glikojen sentezini stimüle etmektedir. 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 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 sadece diyete karşı (43.3 olay/1.000 hasta-yılı), $p=0.0023$ ve kombine sulfonilüre ve insülin 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/1000 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 insülin 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, ($p=0.01$).

Alfa lipoik asit

Alfa lipoik asit, hem yağda hem de suda çözünebilir ortamlarda güçlü bir antioksidandır. Bununla birlikte alfa lipoik asitin hem okside formu hem de indirgenmiş formu antioksidan aktivite göstermektedir. DHLA, dihidroaskorbik asiti yeniden askorbik asite çevirebilir; direk olarak C vitamininin, indirek olarak E vitamininin yeniden oluşumunu sağlayabilir. Araştırmacılar, alfa lipoik asitin hücreler arası glutatyon ve koenzim Q-10 seviyelerini arttırdığını bulmuşlardır. Alfa lipoik asitin bazı metalleri şelat etme yeteneği bulunmaktadır. Bakır, manganez ve çinko ile stabil kompleksler oluşturmaktadır. Alfa lipoik asitin arsenik zehirlenmelerinde kullanılabileceği hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Hem in-vitro deneylerde hem de hayvan çalışmalarında kadmiyuma bağlı hepatotoksisiteyi azalttığı bulunmuştur. Ayrıca, böbreklerde civayı şelat edebildiği in-vitro olarak gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Pioglitazon

Pioglitazon, oral alımı takiben gastrointestinal yoldan hızlı absorbe olmakta ve tüm dozlarda maksimum serum konsantrasyonuna (C_{maks}) medyan 2 saatte ulaşmaktadır. Kararlı duruma doz alımından 4-7 gün içinde ulaşılır. Besinler ile maksimum plazma konsantrasyonunda hafif gecikme (t_{maks}) gözlenir, ancak absorpsiyon miktarını değiştirmez. Tam anlamıyla ortalama biyoyararlanımı %80'den fazladır.

Metformin

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. Mutad metformin dozlarında ve dozaj programlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 24-48 saat içinde erişilmekte ve bunlar genellikle 1 µg/ml'den düşük olmaktadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{maks}) maksimum dozlarda dahi 4 µg/ml'i geçmemiştir.

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

Alfa lipoik asit

600 mg'a kadar oral yolla alınan alfa lipoik asit hızlı emilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 30 dakika-1 saat içinde ulaşır. Tek doz 200 mg oral alfalipoik asit uygulaması sonrası biyoyararlanımı yaklaşık %30 gözlenmiştir. Plazma yarı ömrü kısadır; oral veya intravenöz alımı takiben yaklaşık 30 dakika.

Dağılım:

Pioglitazon

Pioglitazon, başta albümin olmak üzere, plazma proteinlerine %97-99 oranında bağlanmaktadır ve ortalama dağılım hacmi 0.63 ± 0.41 L/kg'dır. Metabolitleri ise (M-III ve M-IV) plazma proteinlerine >%98 gibi yüksek oranda bağlanmaktadır.

Metformin

Plazma proteinine bağlanma önemsiz düzeydedir. Metformin eritrositlere bağlanmaktadır. Doruk kan düzeyleri, doruk 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.

Alfa lipoik asit

Alfa lipoik asit dokulara hızla dağılır. İlk olarak geçici bir süreliğine karaciğerde, kalpte ve iskelet kasında birikir ancak diğer dokularda da bulunur

Biyotransformasyon:

Pioglitazon

Pioglitazon insanlarda çoğunlukla hidroksilasyon ve oksidasyonla metabolize olarak, 5 primer metabolit (M-I, M-II, M-IV, M-V ve M-VI) oluşturur ve M-IV'in daha ileri metabolizasyonu ile sekonder metabolit olan M-III oluşur.

M-II ve M-IV pioglitazonun hidroksi türevidir, M-III ise pioglitazonun keto türevidir ve hayvan modellerinde farmakolojik olarak aktif olduğu gösterilmiştir. M-IV ve M-III insan

serumunda gözlenen esas metabolitlerdir ve aktif bileşiklerin toplam EAA'sının yaklaşık %75-80'ini oluşturmaktadır. M-II plazmada relativ olarak daha düşük konsantrasyonda bulunmaktadır. Pioglitazon karaciğerde CYP2C8, CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimleri ile metabolize olur.

Metformin

Metformin değişmemiş halde idrarla atılmaktadır. İnsanlarda herhangi bir metabolite rastlanmamıştır.

Alfa lipoik asit

Biyotransformasyon majör olarak yan zincirin (β -oksidasyon) oksidatif kısılmasıyla ve/veya karşılık gelen tiollerin S-metilasyonu ile gerçekleşir.

Eliminasyon:

Pioglitazon

Pioglitazonun eliminasyon yarılanma ömrü 3-9 saat; ancak aktif metabolit olan M-III ve M-IV'in eliminasyon yarılanma ömrü 26-28 saat olmak üzere daha uzundur. Oral alımı takiben pioglitazonun yaklaşık %15-30'u idrara geçer. Pioglitazonun renal eliminasyonu göz ardı edilebilir seviyededir; esas olarak metabolitleri ve konjugatları şeklinde atılır.

Metformin

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 kreatinin klerensi ile orantılı olarak azalmakta ve dolayısıyla eliminasyon yarı ömrü de uzayarak plazma metformin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır.

Alfa lipoik asit

Uygulanan dozun yaklaşık %10-12.4'ü idrar ile dışarı atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Pioglitazon

2-60 mg dozlarına orantılı olarak plazma konsantrasyonları artar.

Metformin

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

Alfa lipoik asit

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Pioglitazon çeşitli derecelerde böbrek bozukluğu olan hastalarda iyi tolere edilmiştir. Her ne kadar ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda ortalama serum değerleri düşük olsa da, minimal farmakokinetik etki göstermiştir. Ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda doz değişimini gerektirmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Normal kontroller ile karşılaştırıldığında, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pioglitazon ve total pioglitazon ortalama tepe konsantrasyonu yaklaşık %48 daha düşüktür, ancak EAA değerlerinde değişiklik yoktur. Ancak, aktif karaciğer hastalığı veya serum transaminaz seviyesi normal üst limitten (ULN) 2.5 kat yüksek olan hastalarda pioglitazon kullanımı önerilmemektedir

Cinsiyet:

Cinsiyet pioglitazonun farmakokinetik parametrelerini anlamlı derecede etkilememektedir.

Yaşlılarda:

Yaş pioglitazonun farmakokinetik parametrelerini anlamlı derecede etkilememektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik veriler

PİONAL'deki kombine ürünlerle herhangi bir hayvan çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler pioglitazon veya metforminle ayrı ayrı çalışmalardan elde edilen verilerdir.

Toksikoloji çalışmalarında, hemodilüsyon, anemi ve tersinir eksantrik kardiyak hipertropi ile plazma hacim genişlemesi fare, sıçan, köpek ve maymunlarda istikrarlı bir şekilde gözlenmiştir. Ayrıca, artmış yağ birikimi ve infiltrasyonu gözlenmiştir. Pioglitazon ile çalışılan hayvan çalışmalarında fetal gelişmede kısıtlılıklar gözlenmiştir. Bu pioglitazon etkisine dayandırılabilir.

Geniş çaplı in vivo ve in vitro genotoksisite çalışmalarında pioglitazon genotoksisite potansiyeli göstermemiştir.

İki yıla kadar pioglitazon tedavisinde, hiperplazi insidansında (erkek ve dişilerde) ve idrar kesesi epitelyumu tümörü insidansında (erkeklerde) artış gözlenmiştir. Bu bulguların ilişkisi henüz bilinmemektedir. Farelerde hiçbir cinsiyette tümör oluşturuıcı yanıt gözlenmemiştir. On iki aya kadar tedavi edilen köpek veya maymunlarda idrar torbası hiperplazisi görülmemiştir.

Sıçanlarda yürütülen bir seri toksikoloji çalışmasında, akut oral LD₅₀ dozu 2000 mg/kg olarak belirtilmiştir. Dört haftalık oral bir çalışmada, 31.6 ve 61.9 mg/kg alfa lipoik asit dozu Wistar sıçanlarında toksik etki göstermemiştir. Ames çalışmalarında alfa lipoik asit mutajenite göstermemiştir.

Alfa lipoik asit klinik kullanımda önerilen dozlarda güvenilir kabul edilmektedir. Köpeklerdeki oral LD₅₀ dozu, 400-500 mg/kg olarak bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum nişasta glikolat

Mısır nişastası

Aerosil 200

Polivinil pirolidon

Karboksi Metil Selüloz Kalsiyum

Magnezyum Stearat

Hidroklorik Asit

Hidroksi propil Selüloz

Titanyum dioksit (E 171)

Siyah demir oksit (E 172 i)

Kırmızı demir oksit (E 172 ii)

Sarı demir oksit (E 172 iii)

6.2.Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3.Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 60 ve 90 film kaplı tabletler içeren, Alü/Alü blister ve karton kutu ambalaj içerisinde sunulmaktadır.

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

“Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7.RUHSAT SAHİBİ

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm

No:2/13 Zeytinburnu/İSTANBUL

Telefon:0 212 482 58 91

Faks: 0 212 482 58 91

e-mail: info@nuvomedilac.com.tr

8.RUHSAT NUMARASI (LARI)

234/7

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 05.08.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ