Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/33/pioforce-30-mg-30-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/A10BG03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİOFORCE 30 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her tablet 30 mg pioglitazona eşdeğer miktarda 33,07 mg pioglitazon HCl içerir.
Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat…… 68,93 mg
Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.
Beyaz renkte, yuvarlak, düz ve bir yüzü 30 baskılı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Ürün, Tip 2 Diabetes Mellitus tedavisinde aşağıdaki durumlarda endikedir:

Monoterapi olarak
- Diyet ve egzersiz ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda yalnızca kontrendikasyonlar ya da intolerans nedeniyle metformin kullanımının uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak kullanılır.

İkili oral tedavi olarak

- Metforminin tolere edilebilen maksimum oral monoterapi dozunun kullanılmasına rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda metformin ile kombine edilerek kullanılır.
- Yalnızca metformine intolerans gösteren ya da metforminin kontrendike olduğu hastalarda, sülfonilürelerin tolere edilebilen maksimum oral monoterapi dozları kullanılmasına rağmen glisemik kontrolün yetersiz olduğu durumlarda sülfonilüreler ile kombine olarak kullanılabilir.

Üçlü oral tedavi olarak
- İkili oral tedaviye rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda, metformin ve bir sülfonilüre ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Pioglitazon tedavisine hem monoterapi hem kombine kullanımda günde bir kez 15 mg ya da 30 mg olarak başlanabilir. Doz kademeli olarak günde bir kez 45 mg'a kadar artırılabilir. Günlük maksimal doz 45 mg'dır.
İnsülin ile birlikte kombine kullanım durumunda mevcut insülin dozu pioglitazon tedavisine başlanıncaya kadar devam edilebilir. Eğer hastada hipoglisemi bildirilirse insülin dozu azaltılmalıdır.

Uygulama şekli:
Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde pioglitazon tabletleri tek başına ya da yiyeceklerle birlikte günde bir kez oral yolla alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi > 4 mL/dk) doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Diyalizdeki hastalara ilişkin yeterli bilgi bulunmadığından pioglitazon bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Pioglitazon karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
18 yaş altındaki hastalarda pioglitazon kullanımına ilişkin hiçbir veri olmadığından bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Pioglitazon aşağıda belirtilen hastalarda kontrendikedir:
- Pioglitazona ya da tabletin bileşenlerinden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Kalp yetmezliği ya da kalp yetmezliği öyküsü (NYHA sınıf I-IV)
- Karaciğer yetmezliği
- Diyabetik ketoasidoz

İnsülin ile birlikte sadece metforminin kontrendike olduğu durumlarda sıkı kontrol altında kullanılabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği

Pioglitazon, kalp yetmezliğini başlatabilecek ya da şiddetlendirebilecek sıvı retansiyonuna yol açabilir. Konjestif kalp yetmezliği gelişimi açısından en az bir risk faktörü bulunan hastalar (ör: daha önceden miyokard infarktüsü ya da semptomatik koroner arter hastalığı) tedavi edilirken hekimler mevcut en düşük doz ile başlamalı ve dozu kademeli olarak artırmalıdır. Hastalar ve özellikle kardiyak rezervi azalmış olanlar, kalp yetmezliği belirti ve semptomları, kilo alımı veya ödem yönünden gözlenmelidir. İlaç pazara verildikten sonra pioglitazonun insülin ile kombine olarak kullanılması durumunda ya da önceden kardiyak yetmezlik öyküsü bulunan hastalarda kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir.
Pioglitazon insülin ile birlikte kullanıldığında hastalar kalp yetmezliği, kilo artışı ve ödem belirti ve semptomları açısından gözlenmelidir. Sıvı retansiyonu ile ilişkili olduklarından insülin ve pioglitazonun birlikte uygulanmaları ödem riskini artırabilir. Eğer kardiyak durumda herhangi bir bozulma ortaya çıkarsa pioglitazon tedavisi sonlandırılmalıdır.
Tip 2 diabetes mellitus ve daha önceden majör kardiyovasküler hastalığı bulunan 75 yaş altı hastalarda pioglitazon ile bir kardiyovasküler çalışma yapılmıştır. Mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedaviye 3,5 yıla kadar uzanan süreyle pioglitazon ya da plasebo ilave edilmiştir. Bu çalışma kalp yetmezliği bildiriminde bir artış olduğunu göstermiştir, ancak bu durum bu çalışmada bir mortalite artışına yol açmamıştır. 75 yaş üzerindeki hastalardaki sınırlı deneyim nedeniyle bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer fonksiyonunun izlenmesi

Pazarlama sonrası deneyim sırasında ortaya çıkan hepatoselüler fonksiyon bozukluğuna ilişkin nadir bildirimler mevcuttur. Bu nedenle pioglitazon ile tedavi edilen hastaların karaciğer enzimlerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Tüm hastaların pioglitazon ile tedaviye başlamadan önce karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Başlangıçta yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri (ALT > normalin üst sınırının 2.5 katı) ya da başka bir karaciğer hastalığı bulgusu olan hastalarda pioglitazon tedavisine başlanmamalıdır.
Pioglitazon tedavisine başlandıktan sonra karaciğer enzimlerinin klinik değerlendirmeye göre periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Eğer pioglitazon tedavisi sırasında ALT düzeyleri normalin üst sınırının 3 katına kadar yükselirse karaciğer enzim düzeyleri bir an önce yeniden

değerlendirilmelidir. Eğer ALT düzeyleri normalin üst sınırının 3 katında kalırsa tedavi kesilmelidir. Eğer bir hastada açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik anoreksi ve/veya koyu idrar gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren semptomlar ortaya çıkarsa karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Hastada pioglitazon tedavisine devam edip etmeme kararı laboratuvar sonuçları elde edilinceye kadar klinik olarak değerlendirilmelidir. Eğer sarılık gözlenirse ilaç tedavisine son verilmelidir.

Kilo artışı

Pioglitazon ile yapılan klinik çalışmalarda yağ birikimine ve bazı vakalarda ilişkili sıvı retansiyonuna bağlı olabilen dozla ilişkili kilo alımına dair kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bazı vakalarda kilo artışı kalp yetmezliğinin bir semptomu olabilir bu nedenle hastalarda kilo artışı yakından izlenmelidir. Diyetin kontrol edilmesi diyabet tedavisinin bir bölümünü oluşturur. Hastaların kalori kontrollü bir diyete kesinlikle uymaları önerilmelidir.

Hematoloji

Pioglitazon ile tedavi sırasında hemodilüsyon ile uyumlu şekilde ortalama hemoglobinde (% 4 bağıl düşüş) ve hematokritte (% 4.1 bağıl düşüş) küçük bir düşüş olmuştur. Benzer değişiklikler pioglitazon ile karşılaştırmalı çalışmalarda metformin ile (hemoglobinde % 3-4 ve hematokritte % 3.6-4.1 bağıl düşüş) ve daha az oranda sülfonilüre ve insülin ile (hemoglobinde % 1-2 ve hematokritte % 1-3.2 bağıl düşüş) tedavi edilen hastalarda da görülmüştür.

Hipoglisemi

Artmış insülin duyarlılığı nedeniyle ikili ya da üçlü oral tedavi şeklinde sülfonilüre ile birlikte pioglitazon kullanan ya da insülin ile ikili tedavi gören hastalar doza bağlı hipoglisemi açısından risk altında olabilir ve bu durumda sülfonilüre ya da insülin dozunun azaltılmasına gerek duyulabilir.

Göz hastalıkları

Pazarlama sonrasında pioglitazon da dahil olmak üzere tiazolidindionlar ile azalmış görme keskinliği ile birlikte yeni gelişen ya da var olan diyabetik maküler ödemin kötüleşmesi olayları bildirilmiştir. Bu hastaların bir çoğunda eş zamanlı olarak periferik ödem de bildirilmiştir. Pioglitazonun maküler ödem ile doğrudan ilişkisi olup olmadığı kesin olmamakla birlikte ilacı reçeteleyen doktorlar hastaların görme keskinliği ile ilgili rahatsızlık bildirmeleri olasılığına karşı dikkatli olmalıdır ve hasta uygun oftalmolojik muayeneye yönlendirilmelidir.

Diğerleri

3.5 yıla kadar pioglitazon uygulanan 8100 ve komparatör uygulanan 7400 hasta üzerinde gerçekleştirilen randomize, kontrollü, çift kör çalışmalardan elde edilen kemik kırığı ile ilgili advers olay raporlarının toplu analizinde kadınlarda kemik kırığı insidansında artış görülmüştür.
Pioglitazon alan kadınların % 2.6'sında kırıklar gözlenirken komparatör ile tedavi edilen kadınların % 1.7'sinde kırık görülmüştür. Komparatör (% 1.5) kıyasla pioglitazon ile tedavi edilmiş erkeklerde (% 1.3) kırık oranlarında artış gözlenmemiştir.
Hesaplanmış olan kırık insidansı pioglitazon ile tedavi edilen kadınlarda 100 hasta yılı başına 1.9 kırık, komparatör ile tedavi edilen kadınlarda 100 hasta yılı başına 1.1 kırık olarak bulunmuştur. Pioglitazon ile ilgili bu veri kümesindeki kadınlar için gözlenen kırık risk farkı bu nedenle 100 hasta yılı başına 0.8 kırıktır.
3.5 yıllık kardiyovasküler risk PROactive çalışmasında pioglitazon uygulanmış kadın hastaların 44/870'inde (% 5.1; 100 hasta yılı başına 1.0 kırık), komparatör uygulanmış kadın hastaların 23/905'inde (% 2.5; 100 hasta yılı başına 0.5 kırık) kırık görülmüştür. Komparatöre (% 2.1) kıyasla pioglitazon (% 1.7) ile tedavi edilmiş erkeklerde kırık oranlarında artış gözlenmemiştir.
Pioglitazon ile tedavi edilen kadınların uzun süreli bakımında kırık riski göz önünde bulundurulmalıdır.
İnsülin etkisinin artması sonucu olarak pioglitazon tedavisi polikistik over sendromu olan hastalarda ovülasyonun yeniden başlamasına yol açabilir. Bu hastalar gebelik riski altında olabilirler. Hastalar gebelik riskinin farkında olmalı ve eğer bir hasta gebe kalmak istiyorsa ya da gebelik oluşursa tedaviye son verilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).
Pioglitazon, sitokrom P450 2C8 inhibitörlerinin (örneğin gemfibrozil) ya da indükleyicilerinin (örneğin rifampisin) eş zamanlı uygulanması sırasında dikkatle kullanılmalıdır. Glisemik kontrol yakından izlenmelidir. Önerilen pozoloji içerisinde pioglitazon dozunun ayarlanması ya da diyabet tedavisinde değişiklik yapılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).
Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların PİOFORCE'u kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik ya da farmakodinamik özellikleri üzerinde hiçbir önemli etkisi olmadığını göstermiştir. Pioglitazonun sülfonilüreler ile birlikte kullanımının sülfonilürenin farmakokinetik özelliklerini etkilemediği düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalar başlıca indüklenebilir sitokromlar olan sitokrom P450, 1A, 2C8/9 ve 3A4'ün indüksiyonunu düşündürmemektedir. *In*

vitro çalışmalar sitokrom P450'nin herhangi bir alt tipinde inhibisyon göstermemiştir. Bu enzimler ile metabolize olan oral kontraseptifler, siklosporin, kalsiyum kanal blokörleri ve HMGCoA redüktaz inhibitörleri gibi maddelerle etkileşim beklenmemektedir.
Pioglitazonun gemfibrozil (sitokrom P450 2C8'in bir inhibitörü) ile birlikte uygulanmasının pioglitazonun EAA değerinin 3 kat artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Doza bağlı advers olaylar artabileceğinden eş zamanlı olarak gemfibrozil uygulandığı takdirde pioglitazon dozunun azaltılması gerekebilir. Glisemik kontrolün yakından izlenmesi düşünülmelidir. Pioglitazonun rifampisin (sitokrom P4502C8'in bir indükleyicisi) ile birlikte uygulanmasının pioglitazonun EAA değerinin % 54 oranında düşmesine neden olduğu bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak rifampisin uygulandığı takdirde pioglitazon dozunun artırılması gerekebilir. Glisemik kontrolün yakından izlenmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Etanol ve bazı bitkiler hipoglisemiye neden olabilir. Yonca (alfalfa), sarısabır (Aloe vera), yaban mersini, kudret narı, dulavrat otu (Arctium tomentosum), kereviz, damiana (Turnera diffusa), çemen, garcinia türleri, sarmısak, zencefil, Amerikan ginsengi, gurmar (Gymnema sylvestre), hatmi ve ısırgan otu ile birlikte kullanımda dikkat edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Pioglitazonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
Gebelik döneminde pioglitazonun güvenli kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Pioglitazon ile yapılan hayvan çalışmalarında fetal büyümeyi engellediği belirgindir. Bu, pioglitazonun maternal hiperinsülineminin ve gebelikte ortaya çıkan artmış insülin direncinin hafifletilmesindeki ve böylece fetal büyüme için gerekli metabolik substratların varlığının

azaltılmasındaki etkisine bağlanmıştır. Bu tür bir mekanizmanın insanlardaki önemi iyi bilinmediğinden pioglitazon gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Pioglitazon laktasyon dönemindeki sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Pioglitazonun anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle pioglitazon emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Çiftleşme ile gebelikten önce ve çiftleşme ile gebelik süresince günlük oral 40 mg/kg'a kadar pioglitazon HCl (mg/m^2 baz alınarak insanlar için önerilen maksimum oral dozun yaklaşık 9 katı) uygulanan erkek ve dişi sıçanların üreme yeteneği üzerinde herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı becerisi üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çift kör çalışmalarda pioglitazon alan hastalarda plasebodan daha fazla (>%0.5) ve izole bir vakadan daha sık bildirilen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı tarafından tercih edilen MedDRA terimi ve mutlak sıklığa göre aşağıda listelenmiştir. Sıklıklar şöyle tanımlanmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplamasındaki istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

PİOGLİTAZON MONOTERAPİSİ

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan: Sinüzit

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Hipoestezi
Yaygın olmayan: İnsomnia

Göz hastalıkları
Yaygın: Görme bozukluğu
Araştırmalar
Yaygın: Kilo artışı

PİOGLİTAZON VE METFORMİN KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları
Yaygın: Görme bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Şişkinlik

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Erektil disfonksiyon

Araştırmalar
Yaygın: Kilo artışı

PİOGLİTAZON VE SÜLFONİLÜRE KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: İştah artışı, hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi
Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Şişkinlik

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Terleme

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın olmayan: Glikozüri, proteinüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Halsizlik

Araştırmalar
Yaygın: Kilo artışı
Yaygın olmayan: Laktik dehidrogenaz düzeyinde artış

PİOGLİTAZON, METFORMİN VE SÜLFONİLÜRE KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Hipoglisemi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Artralji

Araştırmalar
Yaygın: Kilo artışı, kandaki kreatin fosfokinaz düzeyinde artış

PİOGLİTAZON VE İNSÜLİN KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Bronşit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Hipoglisemi

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Kalp yetmezliği

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Dispne

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Sırt ağrısı, artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Ödem

Araştırmalar
Yaygın: Kilo artışı

PAZARLAMA SONRASI VERİLER

Göz hastalıkları
Maküler ödem: Bilinmemektedir.

Kontrollü klinik çalışmalarda bir yıldan fazla süreyle pioglitazon ile tedavi edilen hastaların % 6-9'unda ödem bildirilmiştir. Karşılaştırılan gruplarda (sülfonilüre, metformin) ödem oranları % 2-5 arasında bulunmuştur. Ödem bildirimleri genellikle hafif-orta düzeydedir ve çoğunlukla tedavinin bırakılmasını gerektirmemiştir.

Aktif karşılaştırmalı kontrollü çalışmalarda monoterapi şeklinde verilen pioglitazon ile ortalama kilo artışı bir yılda 2-3 kg olmuştur. Bu, sülfonilüre ile aktif karşılaştırmalı grupta görülene benzerdir. Kombinasyon çalışmalarında metforminle birlikte kullanılan pioglitazon bir yılda 1.5 kg ve sülfonilüreyle birlikte kullanılan pioglitazon bir yılda ortalama 2.8 kg kilo artışına yol açmıştır. Karşılaştırmalı gruplarda metforminle birlikte sülfonilüre kullanılması ortalama 1.3 kg kilo artışına ve sülfonilüre ile metforminin birlikte kullanılması ortalama 1.0 kg kilo kaybına yol açmıştır.

Görme bozuklukları tedavinin erken döneminde bildirilmiştir ve diğer hipoglisemik bileşiklerde görüldüğü gibi lensin şişkinliğinde ve kırma indeksinde geçici bir farklılaşmaya bağlı kan glukozu değişiklikleri ile ilişkilidir.

Pioglitazon ile yapılan klinik çalışmalarda ALT'de normalin üst sınırının üç katından daha fazla yükselmelerin insidansı plaseboya eşit, ancak metformin ya da sülfonilüre karşılaştırma gruplarında görülenlerden daha düşük olmuştur. Ortalama karaciğer enzimleri düzeyleri pioglitazon tedavisiyle düşmüştür. Pazarlama sonrası deneyimler sırasında karaciğer enzimlerinde nadiren yükselme ve karaciğer fonksiyon bozukluğu vakaları gözlenmiştir. Her ne kadar çok az vakada fatal sonuç bildirilmişse de nedensel ilişki ortaya konmamıştır.

Kontrollü klinik çalışmalarda pioglitazon tedavisiyle kalp yetmezliği bildirimlerinin insidansı plasebo, metformin ve sülfonilüre tedavi gruplarıyla aynı olmuş, ancak insülin ile kombinasyon tedavisi olarak kullanıldığında artmıştır. Daha önceden majör makrovasküler hastalığı olan hastalarla yapılan bir sonuç çalışmasında ciddi kalp yetmezliği insidansı insülin tedavisine eklendiğinde pioglitazon ile plaseboya göre % 1.6 daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu durum bu çalışmada bir mortalite artışına yol açmamıştır. Kalp yetmezliği pioglitazonun piyasadaki kullanımında nadiren bildirilmiştir, ancak pioglitazon insülin ile kombine olarak kullanıldığında ya da kalp yetmezliği öyküsü olan hastalara verildiğinde daha sık ortaya çıkmaktadır.
Pioglitazon uygulanan 8100 ve komparatör uygulanan 7400 hasta üzerinde gerçekleştirilen randomize, komparatör kontrollü, çift kör klinik çalışmalardan elde edilen kemik kırığı ile ilgili advers olay raporlarının 3.5 yıla kadar toplu analizi yürütülmüştür. Pioglitazon alan kadınlarda (% 2.6) komparatör (% 1.7) kıyasla daha yüksek oranda kırık gözlenmiştir. Komparatöre (% 1.5) kıyasla pioglitazon ile tedavi edilmiş erkeklerde (% 1.3) kırık oranlarında artış gözlenmemiştir.
3.5 yıllık PROactive çalışmasında pioglitazon uygulanmış kadın hastaların 44/870'inde (% 5.1), komparatör uygulanmış kadın hastaların 23/905'inde (% 2.5) kırık görülmüştür. Komparatöre (% 2.1) kıyasla pioglitazon (% 1.7) ile tedavi edilmiş erkeklerde kırık oranlarında artış gözlenmemiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hastalar pioglitazonu önerilen en yüksek doz olan günde 45 mg'ın üstünde almışlardır. Bildirilen en yüksek doz olan 4 gün boyunca günde 120 mg ve daha sonra 7 gün boyunca günde 180 mg uygulanmasının herhangi bir semptom ile ilişkisi bulunmamıştır.
Hipoglisemi, sülfonilüreler ya da insülin ile kombine olarak kullanıldığında ortaya çıkabilir. Doz aşımı halinde semptomatik ve genel destekleyici tedaviler yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral antidiyabetik ilaçlar

ATC kodu: A10BG03

Pioglitazonun etkileri insülin direncinde azalmayla ilişkili olabilir. Pioglitazon hayvanlarda karaciğer, yağ ve iskelet kası hücrelerinde insülin duyarlılığına yol açan spesifik nükleer reseptörlerini (peroksizom proliferatörünü aktive edici reseptör gama) uyarır. İnsülin direnci

durumunda pioglitazon tedavisinin hepatik glukoz çıkışını azalttığı ve periferik glukoz kulanımını artırdığı gösterilmiştir.

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda bozulmuş olan açlık ve tokluk glisemik kontrolü tedaviyle düzelmiştir. Düzelmiş glisemik kontrol hem açlık hem de tokluk plazma insülin konsatrasyonlarında bir azalma ile ilişkilidir. Pioglitazon ile gliklazid monoterapisinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışma tedavi başarısızlığına (Tedavinin ilk 6 ayından sonra HbA_{1C}'nin ≥ % 8.0 olarak görülmesi şeklinde tanımlanmıştır.) dek geçen sürenin değerlendirilmesi amacıyla 2 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 (HbA_{1C}'nin < % 8.0 olarak tanımlanmıştır.) pioglitazon ile tedavi edilen hastaların % 69'unda ve gliklazid ile tedavi edilenlerin % 50'sinde devam etmiştir. Metformine pioglitazon ya da gliklazid eklenmesi ile yapılan kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı 2 yıllık bir çalışmada HbA_{1C}'de başlangıca göre ortalama değişiklik olarak ölçülen glisemik kontrol bir yıl sonra tedavi grupları arasında benzer bulunmuştur. İkinci yıl boyunca HbA_{1C} bozulma oranı pioglitazon ile gliklazide göre daha az olmuştur.

Plasebo kontrollü bir çalışmada 3 aylık insülin optimizasyon süresine rağmen yetersiz glisemi kontrolü bulunan hastalar 12 ay süreyle pioglitazon ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Pioglitazon alan hastalar tek başına insüline devam edenlerle karşılaştırıldığında HbA_{1C}'de ortalama % 0.45'lik azalma saptanmış ve pioglitazon ile tedavi edilen grupta insülin dozunda bir azalma olmuştur.

HOMA analizi pioglitazonun hem beta hücre fonksiyonunu düzelttiğini hem de insülin duyarlılığını artırdığını göstermektedir. 2 yıllık klinik çalışmalar bu etkinin sürdüğünü göstermiştir.

1 yıllık klinik çalışmalarda pioglitazon sürekli olarak albümin/kreatinin oranında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır.

Pioglitazonun etkisi (45 mg monoterapiye karşın plasebo) tip 2 diyabetlilerde 18 haftalık küçük ölçekli bir çalışmada incelenmiştir. Pioglitazon anlamlı kilo artışı ile ilişkili bulunmuştur. Viseral yağ anlamlı şekilde azalmışken ekstra-abdominal yağ kütlesinde artış olmuştur. Pioglitazon kullanımı sırasında vücut yağ dağılımında benzer değişikliklere insülin duyarlılığında artış eşlik etmiştir. Çoğu klinik çalışmada plaseboya göre total plazma trigliseridleri ve serbest yağ asitlerinde azalma ve HDL-kolestrol düzeylerinde artış gözlenmiş olup LDL-kolestrol düzeylerinde küçük, ancak klinik olarak anlamlı olmayan artışlar saptanmıştır.

2 yıla kadar süren klinik çalışmalarda pioglitazon plaseboya, metformin ya da gliklazide göre total plazma trigliseridlerini ve serbest yağ asitlerini azaltmış ve HDL kolestrol düzeylerini artırmıştır. LDL kolestrol düzeylerinde pioglitazon plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı

artışlara neden olmamış, buna karşın metformin ve gliklazid ile azalmalar gözlenmiştir. 20 haftalık bir çalışmada pioglitazon açlık trigliseridlerini azalttığı gibi hem emilmiş hem de hepatik olarak sentezlenen trigliseridler üzerinde etki ederek postprandiyal hipertrigliseridemiyi azaltmıştır. Bu etkiler pioglitazonun glisemi üzerindeki etkilerinden bağımsız olup glibenklamidden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
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. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 62 ve ortalama diyabet süresi 9.5 yıldı. Hastaların yaklaşık üçte biri metformin ve/veya bir sülfonilüre ile kombine olarak insülin alıyordu. Çalışmaya alınmaya uygun olabilmek için hastalarda miyokard infarktüsü, inme, perkütan kardiyak girişim ya da koroner arter bypass grefti, akut koroner sendrom, koroner arter hastalığı ya da periferik arteriyel obstrüktif hastalıklardan biri ya da daha fazlasının bulunması gerekiyordu. Hastaların yaklaşık yarısı daha önce miyokard infarktüsü geçirmişti ve yaklaşık % 20'si bir inme yaşamıştı. Çalışma popülasyonunun yaklaşık yarısında kardiyovasküler geçmiş giriş kriterlerinin en az ikisi bulunuyordu. Hastaların hemen hemen tümü (% 95) kardiyovasküler ilaçlar (beta blokörler, ACE 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, majör bacak ampütasyonu, koroner revaskülarizasyon ve bacak revaskülarizasyonu bileşiminden oluşan primer son noktası açısından başarısız olsa da sonuçlar pioglitazon kullanımıyla ilgili olarak uzun vadeli kardiyovasküler kaygılar olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte ödem, kilo alımı ve kalp yetmezliği insidansları artmıştır. Kalp yetmezliğine bağlı mortalite artışı gözlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Pioglitazon, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve değişime uğramamış pioglitazonun doruk plazma konstrasyonlarına genellikle uygulamadan 2 saat sonra erişilir. Emilim besin alımından etkilenmez.

Dağılım:
İnsanlarda tahmini dağılım hacmi 0.25 L/kg'dır.

Pioglitazonun ve tüm aktif metabolitlerinin plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir (> % 99).

Biyotransformasyon:
Pioglitazon alifatik metilen gruplarının hidroksilasyonu ile yaygın olarak karaciğerde metabolize edilmektedir. Bu esas olarak sitokrom P450 2C8 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 M-III etkinliğe eşit katkıda bulunmaktadır. Buna dayanarak M-IV'ün etkinliğe katkısı pioglitazonun yaklaşık üç katı iken M-II'nin bağıl etkinliği çok azdır.
In vitro çalışmalarda pioglitazonun herhangi bir sitokrom P450 alt tipini inhibe ettiğine ilişkin hiçbir bulgu gösterilmemiştir. İnsanlarda başlıca indüklenebilen P450 izoenzimleri olan 1A, 2C8/9 ve 3A4'ün indüksiyonu saptanmamıştır.
Etkileşim çalışmaları pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik ya da farmakodinamik özellikleri üzerinde hiçbir önemli etkisi olmadığını göstermiştir. Pioglitazonun gemfibrozille (sitokrom P450 2C8 inhibitörü) ya da rifampisinle (sitokrom P450 2C8 indükleyicisi) eş zamanlı kullanımının pioglitazon plazma konsantrasyonunu sırasıyla artırdığı ya da azalttığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).
Bu nedenle P450 izoenzim indükleyicilerinin ya da inhibitörlerinin pioglitazon ya da aktif metabolitlerini önemli bir şekilde değiştirmesi beklenmemektedir.

Eliminasyon:
İnsana radyoaktif işaretli pioglitazonun oral uygulanmasından sonra işaret 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 yarı 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. Kararlı durum düzeyine dozun 4-7. gününde ulaşılmaktadır. Tekrarlanan dozlar bileşiğin ya da metabolitlerinin birikimine yol açmamaktadır. Mutlak biyoyararlanım % 80'den fazladır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:
Kararlı durum farmakokinetik özellikleri 65 yaş ve üstündeki hastalarda ve gençlerde benzerdir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

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 (bağlı olmayan) pioglitazon konsantrasyonu değişmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Pioglitazonun total plazma konsantrasyonu değişmemektedir, ancak dağılım hacmi artmaktadır. Bu nedenle intrinsik klerens azalmakta ve pioglitazonun bağlı olmayan fraksiyonu artmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksikoloji çalışmalarında fare, sıçan, köpek ve maymunlara uygulanan tekrarlı dozlardan sonra devamlı olarak hemodilüsyon ile plazma hacmi genişlemesi, anemi ve geri dönüşümlü eksantrik kardiyak hipertrofi görülmüştür. Buna ilaveten yağ birikiminde ve infiltrasyonunda artış gözlenmiştir. Bu bulgular klinik maruziyetin 4 katına eşit veya 4 katından daha düşük plazma konsantrasyonlarına sahip türler üzerinde gözlenmiştir. Pioglitazon ile yapılan hayvan çalışmalarında belirgin bir şekilde fetal büyümede azalma görülmüştür. Bu, fetal büyüme için gerekli metabolik substratların mevcudiyetini azaltmak suretiyle pioglitazonun maternal hiperinsülinemiyi azaltıcı etkisine ve gebelik boyunca gözlenen artmış insülin rezistansına bağlanabilir.

Pioglitazonun geniş kapsamlı bir dizi *in vivo* ve *in vitro* genotoksisite tayininde genotoksik potansiyeli bulunmamıştır. 2 yıla kadar pioglitazonla tedavi edilmiş sıçanların mesane epitelinde hiperplazi (erkek ve dişiler) ve tümör (erkekler) insidansında artış gözlenmiştir.

Böbrek taşı oluşumu ile varlığından ileri gelen iritasyon ve hiperplazinin erkek sıçanlarda gözlenen tümörojenik yanıtın mekanik temelini oluşturduğu varsayılmıştır. Erkek sıçanlarda yürütülen 24 aylık bir mekanizma çalışması pioglitazon uygulamasının mesanede hiperplastik değişiklik görülme insidansında artış ile sonuçlandığını göstermiştir. Diyeti asitleştirme tümör insidansını belirgin düzeyde azaltmış, ancak ortadan kaldırmamıştır. Mikrokristallerin varlığı hiperplastik yanıtı şiddetlendirmiş, fakat hiperplastik değişikliklerin birinci sebebi olarak düşünülmemiştir. Erkek sıçanlardaki tümörojenik yanıt ile ilgili bulguların insanlarla ilişkisi göz ardı edilmemelidir.

Her iki cinsiyetten farede de tümöre neden olan yanıt bulunmamıştır. 12 aya kadar tedavi edilen köpek ve maymunlarda mesane hiperplazisi görülmemiştir. Familyal adenomatöz polipozisli (FAP) bir hayvan modelinde diğer iki tiyazolidindion ile tedavi kolonda tümör çoğalmasını artırmıştır. Bu bulgunun geçerliliği bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Hidroksipropil selüloz (E463)
Karboksimetil selüloz kalsiyum
Düşük sübstitüeli hidroksipropil selüloz
Magnezyum stearat (E572)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 tablet içeren alüminyum folyo- Alu Alu folyo blister ve karton kutu ambalaj

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad :Biofarma İlaç San.ve Tic. A.Ş.
Adres :Akpınar Mah. Fatih Cad. No:17
Samandıra-Sancaktepe/İstanbul
Telefon :(0216) 398 10 63 - 4 hat
Faks :(0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI

228/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ