

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİONAL 15/850/300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Pioglitazon HCl	16,531 mg (15 mg pioglitazona eşdeğer)
Metformin HCl	850 mg
Alfa lipoik asit	300 mg

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya (E322))	0,945 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.

PİONAL tedavisine başlanmasından 3-6 ay sonra hastalar, tedaviye alınan yanıtın yeterliliğinin (örn: HbA1c azalmasının) değerlendirilmesi amacıyla gözden geçirilmelidir. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda, PİONAL tedavisi kesilmelidir. Doktorlar, uzun süreli tedaviye eşlik edebilecek potansiyel riskler nedeniyle, daha sonraki rutin değerlendirmelerinde PİONAL ile sağlanan faydanın devam ettiğini doğrulamalıdır.

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 etkililik ve tolerabilite esasına göre bireyselleştirilmelidir.

Başlangıç dozunun seçimi, hastanın şu anki 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 aşmamalıdır.

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 mg 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 etkililiği ve güvenliliğini 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'i bir bardak su (150 ml) ile alınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

PİONAL, serum kreatinin seviyeleri erkeklerde >1,5 mg/dL'nin üzerinde ve >1,4 mg/dL'nin üzerindeki kadın hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Hastanın mL/dakika cinsinden kreatinin klerensi (Cl_{cr}) değeri aşağıdaki formülden yararlanılarak, elde edilen serum kreatinin (mg/dL) değerleriyle hesaplanabilmektedir:

$$Cl_{cr} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin değeri (mg/dL)}} \quad (\times 0,85 \text{ [kadın hastalar için]})$$

Karaciğer yetmezliği:

Fonksiyonel karaciğer yetmezliği olan hastalarda PİONAL kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

PİONAL'ın 18 yaş altı çocuklarda kullanımını destekleyen herhangi bir veri olmadığından, bu yaş grubunda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

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

Metformin böbrekler yoluyla atıldığı için ve ileri yaşlarda böbrek fonksiyonları azalabileceğinden, yaşlı hastalarda PİONAL kullanımında böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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)
- Kalp yetmezliği ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda (NYHA sınıf I - IV)
- Kalp ve solunum yetmezliği, yakın zamanda geçirilen miyokard infarktüsü ve şok gibi dokularda hipoksiye yol açan akut veya kronik hastalıklar
- Karaciğer yetmezliği
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm (Bkz. Bölüm 4.4)
- 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)
- Dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (Bkz. Bölüm 4.4) ve laktasyon gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme olasılığı olan akut durumlar
- Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri hikayesi
- Nedeni araştırılmamış makroskopik hematüri
- Çocuklarda ve adolesanlarda (yeterli klinik deneyim olmadığından)

PİONAL lesitin (soya (E322)) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

İnsülin ile birlikte çok sıkı takip altında kullanılabilir.

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

Laktik asidoz

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

Laktik asidoz, takiben koma gelişimine yol açan 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).

Böbrek fonksiyonu

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

- Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda yılda en az 1 kez,
- Serum kreatinin seviyeleri normal seviyenin üst sınırında olanlar ve yaşlı hastalarda yılda en az 2-4 kez.

Yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonları sık ve asemptomatiktir. 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 infarktüs veya semptomatik koroner arter hastalığı 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.

Tip 2 diabetes mellituslu 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 bildirimini artmış fakat bu, mortalitede bir artışa neden olmamıştır.

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

İnsülin ile kombinasyon

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

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/12.506 hasta, % 0,15), kontrol gruplarına kıyasla (7 vaka/10.212 hasta, % 0,07) daha sık bildirilmiştir; tehlike oranı [HR]=2,64 (%95 güven aralığı 1,11-6,31, P=0,029). Mesane kanseri tanısı konulduğunda pioglitazonu bir yıldan daha kısa bir süredir kullanmakta olan hastalar analiz-dışı bırakıldığında, mesane kanserinin, pioglitazon kullananlarda 7 (%0,06) hastada, kontrol gruplarında 2 (%0,02) hastada görüldüğü belirlenmiştir. Mevcut epidemiyolojik veriler de, özellikle bu ilacı en uzun süre ve en yüksek kümülatif dozlarda kullananlarda olmak üzere pioglitazon ile tedavi edilen diyabet hastalarındaki mesane kanseri riskinde küçük bir artış olduğu izlenimini vermektedir. Kısa süreli tedavi sonrası olası bir risk göz ardı edilemez.

Pioglitazon tedavisine başlamadan 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 sıkışma 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 belirlenmemiştir. Bu nedenle, PİONAL tedavisi sırasında düzenli olarak karaciğer enzimlerinin izlenmesi önerilmektedir. Tüm hastalarda PİONAL 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 PİONAL tedavisine başlanmamalıdır.

PİONAL ile tedaviye 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 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. Bazı vakalarda sıvı retansiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bazı durumlarda kilo artışı, kalp yetmezliği ile ilişkili olabileceğinden kilo artışı yakından izlenmelidir.

Hematoloji

Pioglitazon tedavisi sırasında ortalama hemoglobin (%4 rölatif 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

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

Göz bozuklukları

Pazarlama sonrası edinilen deneyimler sırasında pioglitazon dahil tiazolidindionlar ile görme keskinliğinde azalma ile birlikte yeni oluşan veya giderek kötüleşen, diyabetik maküla ödemi bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğunda aynı zamanda periferik ödem de bildirilmiştir.

Pioglitazon ve maküla ödemi arasında direkt bir ilişki olup olmadığı şüphelidir; ancak hekimler, hastalardan gelen görme rahatsızlıkları ile ilgili şikayetler olduğunda, maküla ödemi 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).

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

3,5 yıla kadar olan tedavi süresince pioglitazon ile 8.100 ve karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen 7.400 hastanın katıldığı randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalardan elde edilen kemik kırığı advers olay raporlarının analizinde, kadınlarda kemik kırığı insidansında artış görülmüştür.

Pioglitazon kullanan kadınların %2,6'sında, karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen kadınların %1,7'sinde kırık gözlenmiştir. Karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen erkeklere kıyasla, pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde kırık görülme sıklığında artış görülmemiştir (sırasıyla %1,5, % 1,3).

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/100 hasta kullanım yılı olarak bulunmuştur.

3,5 yıl süren kardiyovasküler risk PROactive çalışmasında, pioglitazonla tedavi edilen kadın hastaların 44/870 (%5,1; 100 hasta yılı başına 1 kırık)'inde kırık görülürken, karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen kadınlarda ise bu oran 23/905 (%2,5; 100 hasta yılı başına 0,5 kırık)'tir. Pioglitazon (%1,7) ile tedavi edilen erkeklerde, karşılaştırma ilacı (%2,1) ile kıyaslandığında kırık oranında herhangi bir artış gözlenmemiştir.

Uzun süre pioglitazon ile tedavi edilen kadınlarda kırık riski dikkate alınmalıdır.

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).

PİONAL uygulaması sonrasında klinik önemi olmayan anormal idrar kokusu gözlenebilir.

İnsülin Otoimmün Sendromu

Tioktik asit (alfa lipoik asit) ile tedavi sırasında insülin otoimmün sendromu vakaları bildirilmiştir. HLA-DRB1*04:06 ve HLA-DRB1*04:03 allelleri gibi insan lökosit antijen genotipli hastalar, tioktik asitle tedavi edildiğinde insülin otoimmün sendrom geliştirmeye daha yatkındır. HLA-DRB1*04:03 alleli (insülin otoimmün sendroma yatkınlık ihtimal oranı: 1,6) özellikle beyaz ırkta bulunur ve kuzeyden çok güney Avrupa'da yaygınlık gösterir. HLA-DRB1*04:06 alleli (insülin otoimmün sendroma yatkınlık ihtimal oranı: 56,6) özellikle Japon ve Koreli hastalarda bulunur.

Tioktik asit (alfa lipoik asit) kullanan hastalarda spontan hipogliseminin diferansiyel diyagnozu, insülin otoimmün sendromunu düşündürmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PİONAL ile etkileşim çalışmaları bulunmamaktadır. Aşağıdaki ifadeler her aktif madde (pioglitazon, metformin ve alfa lipoik asit) için ayrı ayrı var olan verileri yansıtmaktadır.

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.

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

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 simetidin 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 (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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

edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Etkileşim çalışmaları, pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik veya farmakodinamiği üzerinde bir etki oluşturmadığını göstermiştir. Pioglitazonun sülfonilüreler ile birlikte kullanımının sülfonilürenin 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 HMGKoA redüktaz inhibitörleri gibi maddelerle etkileşim beklenmemektedir.

Alfa lipoik asit ile birlikte kullanıldığında sisplatinin etkisi azalabilir.

Alfa lipoik asit (tioktik asit) bir metal şelatördür ve dolayısıyla metal içeren ürünler (örn. demir preparatları, magnezyum preparatları ve kalsiyum içeriğinden dolayı süt ürünleri) ile beraber uygulanmamalıdır. Eğer alfa lipoik asidin toplam günlük dozu kahvaltıdan 30 dakika önce alınmışsa, demir ve/veya magnezyum preparatları öğle veya akşam alınmalıdır.

İnsülin ve/veya oral antidiyabetik ajanların kan şekerini düşürücü etkileri artabilir. Dolayısıyla, özellikle alfa-lipoik asit (tioktik asit) ile tedavinin başlangıcında kan glukoz düzeyinin düzenli bir şekilde izlenmesi gerekir. Bazı vakalarda, hipoglisemi semptomlarından kaçınmak için insülin ve/veya oral antidiyabetiklerin dozlarının azaltılması gerekli olabilir.

Düzenli olarak alkol tüketimi, nöropatik klinik tablonun gelişmesi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür ve dolayısıyla PİONAL ile tedavinin başarısını da olumsuz bir şekilde etkileyebilir. Bu nedenle, diyabetik nöropati şikayeti olan hastaların olabildiğince alkol almaktan kaçınmaları önerilir. Bu durum aynı zamanda tedaviye ara verilen dönemler için de geçerlidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

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 PİONAL kullanması önerilmemektedir. Hamile kalmak isteyen hastalarda PİONAL tedavisi durdurulmalıdır.

Gebelik dönemi

Pioglitazon ile yapılan hayvan çalışmalarında, pioglitazonun teratojenik etki göstermediği, ancak farmakolojik etkisiyle ilişkili fetotoksisite gösterdiği belirtilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Metformin ile yapılan hayvan çalışmaları, teratojenik etki göstermemiştir. Küçük klinik çalışmalarda, metformin ile ilişkili malformasyon gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Alfa lipoik asit (tioktik asit) için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

PİONAL gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik gerçekleşirse PİONAL tedavisi durdurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren sıçanların sütünde pioglitazon ve metformine rastlanmıştır. Emzirme sırasında bebeğin tıbbi ürüne maruz kalıp kalmayacağı bilinmemektedir.

Alfa lipoik asidin (tioktik asidin) insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Alfa lipoik asidin (tioktik asidin) süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır.

PİONAL emziren kadınlarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4, 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Yapılan hayvan fertilite çalışmalarında pioglitazonun çiftleşme, dölleme ve fertilite üzerine etkisi olmamıştır.

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.

Hayvanlarda alfa lipoik asit ile yapılmış üreme toksikolojisi çalışmaları, üreme yeteneği/fertilite üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pioglitazon ve metforminin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir; ancak alfa lipoik asidin araç ve makine kullanımı üzerinde olumsuz etkisi olabilir. Eğer, baş dönmesi/vertigo veya diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları

meydana gelirse, trafiğe katılım gibi yüksek dikkat gerektiren aktiviteler ve makine veya tehlikeli alet kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik 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 oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pioglitazon ve metforminin eş zamanlı uygulanmasına dair klinik çalışmalar yürütülmüştür. İstenmeyen ilaç reaksiyonları (ADR), sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır. Sıklık kategorileri: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Pioglitazon ve metformin kombinasyonu

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Sinüzit

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar

Yaygın olmayan: Mesane kanseri

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Vitamin B₁₂ emiliminde azalma¹, laktik asidoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, hipoestezi, tat alma bozukluğu

Yaygın olmayan: İnsomnia

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları²

Bilinmiyor: Maküler ödem

Gastrointestinal hastalıklar³

Çok yaygın: Karın ağrısı, diyare, iştah kaybı, bulantı, kusma
Yaygın olmayan: Flatulans

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit⁴

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Eritem, pruritus, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, kemik kırığı⁵

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektile fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ödem⁶

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı⁷

Bilinmiyor: Alanin aminotransferaz artışı⁸, karaciğer fonksiyon test anormalliği⁴

Sabit doz kombinasyonundaki her bir etkin maddeye ilişkin ek bilgiler;

Pioglitazon

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Sinüzit

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar

Yaygın olmayan: Mesane kanseri

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipoestezi

Yaygın olmayan: İnsomnia

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları²

Bilinmiyor: Maküler ödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kemik kırığı⁵

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı⁷

Bilinmiyor: Alanin aminotransferaz artışı⁸

Metformin

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Vitamin B₁₂ absorpsiyonunda azalma¹, laktik asidoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat alma bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar³

Çok yaygın: Abdominal ağrı, diyare, iştah kaybı, bulantı, kusma

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit⁴

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Eritem, pruritus, ürtiker

Araştırmalar

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon test anormalliği⁴

Numaralandırılan advers reaksiyonların açıklaması

¹ Uzun süreli metformin kullanımı sırasında vitamin B₁₂ absorpsiyonunda ve serum seviyelerinde azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Hastalarda megaloplastik anemi gözleendiğinde böyle bir etiyoloji düşüncesi önerilmektedir.

² Görme bozuklukları tedavinin erken döneminde bildirilmiştir ve diğer hipoglisemik bileşiklerde görüldüğü gibi kan glukozu değişiklikleri ile ilişkilidir.

³ Gastrointestinal bozukluklar, tedavinin başlangıcında sık gözlenmektedir ve birçok olguda kendiliğinden geçmektedir.

⁴ İzole raporlar: Karaciğer fonksiyon test anormalliği veya hepatit. Metformin tedavisinin kesilmesiyle düzelir.

⁵ 3,5 yıllık bir sürede 8.100 pioglitazonla ve 7.400 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 yıllık PROactive çalışmasında karşılaştırma ilacı alan kadın hastaların 23/905 (%2,5)'ine kıyasla, pioglitazon ile tedavi edilen kadın hastaların 44/870 (%5,1)'inde kemik kırığı gözlenmiştir. Karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen erkeklerle (%2,1) kıyaslandığında pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde (%1,7) kırıklarda bir artış gözlenmemiştir.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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. Pioglitazon tedavisi ile ortalama karaciğer enzim seviyeleri azalmıştır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, pioglitazon tedavisi ile kalp yetmezliği insidansı plasebo, metformin ve sülfonilüre tedavi grupları ile benzer bulunmuştur, 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. Bununla birlikte bu durum mortalitede artışa neden olmamıştır. Pioglitazon ile kalp yetmezliği nadiren bildirilmiştir, ancak insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda kullanıldığında kalp yetmezliği daha sık bildirilmiştir.

Alfa lipoik asit

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Ürtiker, kaşıntı ve deride döküntü gibi alerjik reaksiyonlar

Bilinmiyor: İnsülin Otoimmün Sendromu (Bkz. Bölüm 4.4)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi*

Çok Seyrek: Tat duyusunda değişiklik ve bozukluk, baş ağrısı*, hiperhidroz*

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozuklukları*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Çok Seyrek: Gastro-intestinal bozukluklar (kusma, mide ağrısı, bağırsak ağrısı ve diyare)

* Artmış glukoz kullanımı nedeniyle, çok seyrek durumlarda kan glukoz seviyesinde düşme olabilir. Buna bağlı olarak, hipoglisemi belirtileri baş dönmesi, terleme, baş ağrısı ve bulanık görme ile birlikte görülür.

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

PİONAL doz aşımına ilişkin veri mevcut değildir.

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, tıbbi aciliyeti olan ve hastanede tedavi edilmeyi gerektiren laktik asidoza yol açabilir.

Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

Alfa lipoik asit ile doz aşımı durumunda bulantı, kusma ve baş ağrısı olabilir.

Alkol ile birlikte 10 ila 40 g arasındaki alfa lipoik asit (tioktik asit) oral dozlarının kazara veya intihar amaçlı alımından sonra, bazen ölümle sonuçlanabilen ciddi intoksikasyon görülmüştür. Böyle bir intoksikasyonun klinik görünümü, başlangıçta psikomotor huzursuzluk veya bilinç bulanıklığı, daha sonra genellikle jeneralize nöbet ve laktik asidoz gelişimidir. Ayrıca, alfa lipoik asit (tioktik asit) yüksek dozları ile intoksikasyon sonucu; hipoglisemi, şok, rabdomiyoliz, hemoliz, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), kemik iliği depresyonu ve çoklu organ yetersizliği bildirilmiştir.

Alfa lipoik asit ile (örn. yetişkinlerde 6 g'dan fazla ve çocuklarda vücut ağırlığına göre kilogram başına 50 mg'dan daha fazla) önemli bir intoksikasyon şüphesi bile, acil hastaneye

yatış ve intoksikasyonu tedavi edecek standart girişimlerin (örn. gastrik lavaj, aktif kömür, vs) başlatılmasını gerektirir. Jeneralize nöbet, laktik asidoz ve yaşamı tehdit eden intoksikasyonun diğer sonuçlarının tedavisi, modern yoğun bakım prensiplerine dayalı olarak, semptomatik olmalıdır. Günümüzde, alfa lipoik asidin zorlu eliminasyonunda hemodiyaliz, hemoperfüzyon veya filtrasyon yöntemlerinin yararları henüz gösterilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları

ATC Kodu: A10BD05

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 ve vitamin benzeri bir endojen madde olan alfa lipoik asidi 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. Alfa lipoik asit ise vitamin benzeri bir madde olmakla birlikte, alfa-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda koenzim fonksiyonuna sahiptir.

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 de tokluk plazma insülin konsantrasyonlarında bir azalma ile ilişkilidir. Pioglitazon ile gliklazid monoterapisinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışma tedavi başarısızlığına (tedavinin ilk altı ayından sonra HbA1c'nin \geq % 8,0 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 (HbA1c $<$ % 8 olarak tanımlanmıştır) pioglitazon ile tedavi edilen hastaların % 69'unda ve gliklazid ile tedavi edilenlerin % 50'sinde devam etmiştir.

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) etkililiği 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 düşüş ve HDL-kolesterol seviyelerinde artış gözlenmiştir. LDL-kolesterol seviyelerinde ise, küçük ve klinik olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir. İki yıla yakın süren çalışmalarda plasebo, metformin ve 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 artışa 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 5.238 hasta, 3,5 yıla kadar uzanan bir süreyle mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedaviye ek olarak pioglitazon ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Hastaların yaklaşık 1/3'ü insülini metformin ile ya da bir sulfonilüre ile birlikte almaktadır. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 62 ve ortalama diyabet süresi 9,5 yıldır. 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 gerekmiştir. Hastaların yaklaşık yarısı daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş ve yaklaşık % 20'si bir inme yaşamıştır. Hastaların hemen hemen tümü (%95) kardiyovasküler ilaçlar (beta blokörler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, nitratlar, diüretikler, aspirin, statinler, fibratlar) almaktadır.

Çalışma, tüm nedenlere bağlı mortalite, fatal olmayan miyokard infarktüsü, inme, akut koroner sendrom, majör bacak amputasyonu, koroner revaskularizasyon ve bacak revaskularizasyonu 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.

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 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/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 insülin monoterapi gruplarına karşı [(18,9 olay/1.000 hasta-yılı) ($p=0,021$)] metformin 13,5 olay/1.000 hasta-yılı.
- Miyokard infarktüsüne 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 (tioktik asit), vitamin benzeri, ancak alfa-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda koenzim fonksiyonuna sahip endojen bir maddedir.

Diabetes mellitusa bağlı hiperglisemi, kan damarlarının matriks proteinlerinde glukoz birikimine yol açar ve “İleri Glikozilasyon Son Ürünleri” denen oluşuma neden olur. Bu işlem, endonöral kan akımı azalmasına ve periferik sinirlere hasar veren serbest oksijen radikallerinin üretiminin artması ile bağlantılı endonöral hipoksi/iskemiye neden olmaktadır. Ayrıca, periferik sinirde antioksidan ajanların (glutatyon gibi) tükenmesi de gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, streptozotosin ile oluşturulmuş diyabet, sonrasında yukarıda tanımlanan biyokimyasal olaylara neden olmuştur. Alfa-lipoik asit (tioktik asit), bu işlemlerle etkileşerek, İleri Glikozilasyon Son Ürünleri'nin oluşumunda azalmaya, endonöral kan akımında iyileşmeye, antioksidan özellikteki glutatyonun fizyolojik düzeylere yükselmesine

neden olmuş ve diyabetik sinirde serbest oksijen radikalleri için anti-oksidan olarak etki göstermiştir.

Deneylerde görülen bu etkiler, periferik sinir fonksiyonlarının alfa-lipoik asit (tioktik asit) ile düzeltilebileceği teorisini desteklemektedir. Bu durum, diyabetik polinöropatide, yanma hissi, ağrı, uyuşma ve karıncalanma gibi parestezi, his bozuklukları ile gözlenen duyuşal bozukluklar için uygundur.

Alfa-lipoik asit (tioktik asit) ile diabetik polinöropatinin semptomatik tedavisi açısından bu güne kadar elde edilen klinik bulgulara ek olarak, yanma hissi, parestezi, uyuşma ve ağrı gibi semptomlar üzerine alfa-lipoik asidin olumlu etkisi, 1995 yılında yürütölen çok merkezli, plasebo-kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pioglitazon

Pioglitazon, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve değişime uğramamış pioglitazonun doruk plazma konsantrasyonlarına genellikle uygulamadan 2 saat sonra erişilir. 2-60 mg arasındaki dozlarda plazma konsantrasyonlarında orantısız artışlar gözlenmiştir. Kararlı durum düzeyine tedavinin 4-7. gününde ulaşılmaktadır. Tekrarlanan dozlar bileşimin ya da metabolitlerinin birikimine yol açmamaktadır. Emilim besin alımından etkilenmez. Mutlak biyoyararlanım % 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 düşünölmektedir. Normal 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'yi geçmemiştir.

Gıda alımı metformin emiliminin 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

Oral uygulama sonrası alfa-lipoik asit (tioktik asit) insanlarda hızla emilir. İlk geçiş etkisinden dolayı oral uygulanan alfa lipoik asidin (tioktik asidin) mutlak biyoyararlanımı (IV uygulama

ile karşılaştırıldığında) yaklaşık olarak %20'dir. Oral alınan çözeltilerle karşılaştırıldığında, alfa lipoik asidin (tioktik asidin) katı farmasötik formlarının oral uygulamasının rölatif biyoyararlanımı %60'tan daha yüksektir.

Dağılım:

Pioglitazon

İnsanlarda tahmin edilen dağılım hacmi 0,25 L/kg'dır. Pioglitazon ve tüm aktif metabolitleri plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (>% 99).

Metformin

Plazma proteinine bağlanma önemsiz düzeydedir. Metformin eritrositlerin içinde dağılır. PİK kan düzeyleri, pİK 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

Dokulara hızlı dağılımından dolayı, alfa-lipoik asidin (tioktik asidin)–insanlarda plazma yarılanma zamanı yaklaşık 25 dakikadır. Yaklaşık 4 µg/mL olan doruk plazma değerleri 600 mg alfa lipoik asitin (tioktik asidin) oral uygulanmasından 0,5 saat sonra ölçülebilmektedir.

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 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.

In 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).

Metformin

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

Alfa lipoik asit

Biyotransformasyonu esas olarak oksidatif yan-zincir değişimi (beta-oksidasyon) ve/veya ilgili tiollerin S-metilasyonu ile gerçekleşir.

Eliminasyon:

Pioglitazon

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.

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

Hayvan deneylerinde (sıçan, köpek), radyoaktif işaretleme ile %80-90 oranında metabolitleri şeklinde başlıca böbrekler yoluyla atıldığı gösterilmiştir. Aynı şekilde insanlarda da, idrarda sadece küçük miktarda değişmemiş madde bulunmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Pioglitazon

2-60 mg arasındaki dozlarda plazma konsantrasyonlarında orantısız artışlar gözlenmiştir.

Metformin

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı dşnlmektedir.

Alfa lipoik asit

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

Hastalardaki karakteristik zellikler

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 hastalarda ve genç hastalarda benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

PİONAL ile herhangi bir hayvan çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler pioglitazon, metformin ve alfa lipoik aside ait 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 hiperinsülinemi 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; bu bulgunun insanlarda görülebilmesi göz ardı edilemez. Hem dişi hem de erkek farelerde tümörjenik yanıt saptanmamıştır. Mesane hiperplazisi, 12 ay kadar tedavi edilen köpeklerde ve maymunlarda görülmemiştir.

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

Metformin

Geleneksel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Alfa lipoik asit

a) Akut ve kronik toksisite

Toksisite profili, merkezi sinir sisteminde olduğu gibi otonom sinir sistemi ile ilişkili semptomlarla karakterizedir.

Çoklu uygulamalardan sonra, toksik dozların diğer hedef organları esas olarak karaciğer ve böbrektir.

b) Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Mutajenik potansiyel ile ilgili çalışmalarda, genetik veya kromozomal mutasyon ile ilgili

herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Bir karsinojenite çalışmasında, sıçanlarda oral uygulamayı takiben, alfa-lipoik asidin (tioktik asidin) karsinojenik potansiyeline dair bir bulgu gösterilmemiştir. N-Nitrozo-dimetil amin (NDEA) ile ilişkili olan alfa-lipoik asidin (tioktik asidin) tümör geliştirici etkisi ile ilgili bir çalışmada, negatif sonuç alınmıştır.

c) Üreme toksisitesi

Sıçanlarda oral yoldan 68,1 mg/kg maksimum doza kadar uygulama yapıldığında, alfa-lipoik asidin (tioktik asidin) fertilité ve erken embriyonik gelişim üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Tavşanda intravenöz enjeksiyon sonrasında, maternal-toksik doz sınırına kadar herhangi bir teratojenik özellik göstermemiştir.

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

Opadry II 85G34788 pink içeriği:

- Pva
- Talk
- Makrogol/PEG 3350
- Lesitin (soya) (E322)
- Titanyum dioksit (E171)
- Siyah demir oksit (E172 i)
- Kırmızı demir oksit (E172 ii)
- Sarı demir oksit (E172 iii)

6.2. Geçimsizlikler

In vitro olarak, alfa lipoik asit (tioktik asit) metal iyon kompleksleri ile (örn. sislatin ile) reaksiyona girer. Alfa lipoik asit (tioktik asit), şeker molekülleri ile (örn. levuloz çözeltisi) zor çözünen kompleks kombinasyonlar içerisine girer.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C 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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

E-mail: info@nuvomedilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

234/6

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 05.08.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ