

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLİFİX PLUS SR 15 mg/1000 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir uzatılmış salımlı tablet, 15 mg pioglitazona eşdeğer 16.54 mg pioglitazon hidroklorür ve 1000 mg metformin hidroklorüre eşdeğer 1052.60 mg metformin hidroklorür DC granül içerir.

Yardımcı maddeler:

Karmeloz sodyum	19.50 mg
Sodyum lauril sülfat	0.30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet
Sarı renkli, oblong, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GLİFİX PLUS SR, Tip II diabetes mellitus'ta yalnızca diğer diyabet ilaçları ile kontrol altına alınamayan hastalarda tek başına veya diğer diyabet ilaçları ile birlikte kullanılır.

GLİFİX PLUS SR tedavisine başlanmasından 3-6 ay sonra hastalar, tedaviye alınan yanıtın yeterliliğinin (örn: HbA1c azalmasının) değerlendirilmesi amacıyla gözden geçirilmelidir.

Yeterli yanıt alınamayan hastalarda, GLİFİX PLUS SR tedavisi kesilmelidir. Doktorlar, uzun süreli tedaviye eşlik edebilecek potansiyel riskler nedeniyle, daha sonraki rutin değerlendirmelerinde GLİFİX PLUS SR ile sağlanan faydanın devam ettiğini doğrulamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

GLİFİX PLUS SR'ın olağan başlangıç dozu günde bir tablettir.

Standart doz günde 2 kez alınan 1 tablettir.

Pioglitazon için önerilen günlük maksimum doz 45 mg, uzatılmış salımlı metformin için 2000 mg'dır.

Uygulama şekli:

GLİFİX PLUS SR oral yolla alınır.

GLİFİX PLUS SR bir bardak suyla birlikte alınmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

GLİFİX PLUS SR, böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi <60 ml/dak.) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

GLİFİX PLUS SR, karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. ve 4.4.).

Pediyatrik popülasyon:

GLİFİX PLUS SR'ın çocuklarda ve 18 yaş altı adolesanlarda etkililik ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Doktorlar tedaviye, özellikle pioglitazonun insülinle birlikte kullanıldığı hastalarda olmak üzere, mevcut en düşük dozla başlamalı ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılmalıdır. Metformin böbrekler yoluyla atılmaktadır. İleri yaşlarda böbrek fonksiyonları azalabileceğinden, 65 yaş üstü hastalarda GLİFİX PLUS SR kullanımında böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (bkz. bölüm 4.3. ve 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

GLİFİX PLUS SR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- Pioglitazon, metformin hidroklorür veya GLİFİX PLUS SR'ın içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (bkz. bölüm 6.1.)
- Kalp yetmezliği ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda (NYHA sınıf I - IV)
- Kalp ve solunum yetmezliği, yakın zamanda geçirilen miyokardiyal enfarktüs ve şok gibi dokularda hipoksiye yol açan akut veya kronik hastalıkları olanlarda
- Karaciğer yetmezliği olan hastalarda
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolik olan hastalarda
- Diyabetik ketoasidoz ve diyabetik prekoması olan hastalarda
- Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu (Kreatinin klerensi < 60mL/dak) olan hastalarda
- Dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (bkz. bölüm 4.4.) gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme olasılığı olan akut durumlarda
- Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri hikâyesi olanlarda
- Nedeni araştırılmamış makroskopik hematürisi olanlarda
- Laktasyonda

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 oral antidiyabetik ilaçlar ile üçlü kombinasyon halinde kullanımına dair klinik deneyim bulunmamaktadır.

Laktik asidoz

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

Laktik asidoz, takibinde 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 en az yılda bir kez
- Serum kreatinin seviyeleri normal seviyenin üst sınırında olanlar ve yaşlı hastalarda yılda en az 2-4 kez

Yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonları sık ve asemptomatiktir. 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 enfarktüs 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 ilgi rahatsızlık durumlarında tedavi durdurulmalıdır.

NSAİ ilaçlar ile kombinasyon

Pazarlama sonrasında pioglitazon ve COX-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİ ilaçların birlikte kullanımı ile periferik ödem ve kalp yetmezliği vakaları rapor edilmiştir. Kardiyak durumda herhangi bir bozulma meydana gelirse GLİFİX PLUS SR kesilmelidir.

Yaşlılar

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

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

Mesane kanseri

Pioglitazonla yapılan klinik çalışmaların bir meta-analizinde, mesane kanseri, pioglitazon kullanan hastalarda (19 vaka / 12506 hasta, 0,15%), kontrol gruplarına kıyasla (7 vaka / 10212 hasta, 0,07%) daha sık bildirilmiştir, tehlike oranı [HR] = 2,64 (%95 güven aralığı 1,11 - 6,31, P=0,029). Mesane kanseri tanısı konulduğunda pioglitazonu bir yıldan daha kısa bir süredir kullanmakta olan hastalar analiz-dışı bırakıldığında, mesane kanserinin, pioglitazon kullananlarda 7 (%0,06) hastada, kontrol gruplarında 2 (%0,02) hastada görüldüğü belirlenmiştir. Mevcut epidemiyolojik veriler de, özellikle bu ilacı en uzun süre ve en yüksek kümülatif dozlarda kullananlarda olmak üzere pioglitazon ile tedavi edilen diyabet hastalarındaki mesane kanseri riskinde küçük bir artış olduğu izlenimini vermektedir. Kısa süreli tedavi sonrası olası bir risk göz ardı edilemez.

Pioglitazon tedavisine başlanmadan önce mesane kanseri için risk faktörleri (yaş, tütün kullanma hikâyesi, bazı mesleki ya da kemoterapötik ajanlara maruz kalınması örneğin, siklofosamid ya da pelvis bölgesine daha önce ışın tedavisi uygulanmış olması) değerlendirilmelidir. Mevcut herhangi bir makroskopik hematüri, pioglitazon tedavisine başlanmadan önce tetkik edilmelidir. Tedavi sırasında, makroskopik hematüri ya da disüri veya sıkışma hissi gibi diğer semptomlar gelişecek olursa, hastalara hemen doktorlarına bilgi vermeleri önerilmelidir.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Pazarlama sonrası deneyimler sırasında pioglitazon ile karaciğer enzimlerinde artış ve seyrek olarak hepatoselüler fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8.). Çok nadir vakada

ölümle sonuçlandığı bildirilse de, bunun gerçek sebebi belirlenememiştir. Bu nedenle, GLİFİX PLUS SR tedavisi sırasında düzenli olarak karaciğer enzimlerinin izlenmesi önerilmektedir. Tüm hastalarda GLİFİX PLUS SR 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 GLİFİX PLUS SR tedavisine başlanmamalıdır.

GLİFİX PLUS SR ile tedavi başladıktan 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 GLİFİX PLUS SR tedavisine devam edilip edilmeyeceği ile ilgili karar, laboratuvar incelemeleri sonucu yapılan klinik değerlendirmeye göre verilmelidir. Eğer tedavi sırasında sarılık gözlenirse tedavi durdurulmalıdır.

Kilo artışı

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

Hematoloji

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

Hipoglisemi

GLİFİX PLUS SR'ın sülfonilüre ile kombine edilerek kullanılması dozla ilişkili hipoglisemi riski oluşturmaktadır; sülfonilüre dozunda düşüş yapılması gerekebilir.

Göz bozuklukları

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

Pioglitazon ve maküla ödemi arasında direkt bir ilişki olup olmadığı şüphelidir, ancak hekimler, hastalardan gelen görme rahatsızlıkları ile ilgili şikâyetler olduğunda, maküla ödemi ihtimaline karşı dikkatli olmalı ve uygun oftalmolojik yönlendirme göz önünde bulundurulmalıdır.

Cerrahi

Metformin, dolayısıyla da GLİFİX PLUS SR tedavisi, 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 nedenle, metformin bileşeni nedeniyle, incelemeye başlamadan önce veya inceleme sırasında GLİFİX PLUS SR tedavisi 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 8100 ve karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen 7400 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 1,0 kırık)'ünde kırık görülürken, karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen kadınlarda ise bu oran 23/905 (%2,5; 100 hasta yılı başına 0,5 kırık)'dir. 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. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda ise hem erkeklerde hem de kadınlarda benzer düzeyde kırık riski olduğu gözlenmiştir.

Sitokrom P450 2C8 inhibitörleri (örn. gemfibrozil) veya indükleyicileri (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.).

Sodyum uyarısı

GLİFİX PLUS SR'ın her dozu 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

GLİFİX PLUS SR ile etkileşim çalışmaları bulunmamaktadır. Aşağıdaki ifadeler her aktif madde (pioglitazon ve metformin) 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), GLİFİX PLUS SR'ın 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 renatübüler taşıma sistemleri için rekabet halinde olduklarından, teorik olarak etkileşime girme potansiyeline sahiptirler. Sağlıklı yedi gönüllü üzerinde yapılan çalışmada, günde iki kez uygulanan 400 mg simetidin metforminin sistemik maruziyetini (EAA) %50 ve C_{maks} 'ını %81 oranında artırdığını gözlenmiştir. Bu nedenle, metformin renal 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 kullanıldığında pioglitazon dozunun azaltılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4.).

Pioglitazonun rifampisin (Sitokrom P4502C8 indükleyici) ile birlikte uygulanması, pioglitazonun EAA'sını %54 azalttığı rapor edilmiştir. Pioglitazon ile 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 intrensek 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 sülfonülürenin farmakokinetik özelliklerini etkilemediği düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, başlıca indüklenbilir sitokrom P450, 1A, 2C8/9 ve 3A4 olduğunu düşündürmektedir.

İn 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.

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 GLİFİX PLUS SR kullanması önerilmemektedir. Hamile kalmak isteyen hastalarda GLİFİX PLUS SR tedavisi durdurulmalıdır.

Gebelik dönemi

Pioglitazon ile ilişkili

Hayvan çalışmalarda, pioglitazonun teratojenik etki göstermediği, ancak farmakolojik etkisiyle ilişkili fetotoksosite gösterdiği belirtilmiştir (bkz. bölüm 5.3.).

Metformin ile ilişkili

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

GLİFİX PLUS SR gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik gerçekleşirse GLİFİX PLUS SR tedavisi durdurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren sıçanların sütünde pioglitazon ve metformin'e rastlanmıştır. Emzirme sırasında bebeğin tıbbi ürüne maruz kalıp kalmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle GLİFİX PLUS SR emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GLİFİX PLUS SR'ın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak, görme bozukluğu yaşayan hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Pioglitazon ve metformin kombinasyonu ve eş zamanlı pioglitazon ve metformin ile klinik çalışmalar yürütülmüştür (bkz. bölüm 5.1.). GLİFİX PLUS SR'ın pioglitazon ve metforminin birlikte kullanımına biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.2.). Tedavinin

başlangıcında karın ağrısı, ishal, iştah kaybı, bulantı, kusma oluşabilir. Bu reaksiyonlar çok yaygın olmakla birlikte birçok orguda 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.).

Klinik çalışmalar ve satış sonrası gözetim çalışmalarından elde edilen verilere göre istenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: 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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hipersensitivite ve allerjik reaksiyonlar⁹

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Vitamin B12 emiliminde azalma¹, laktik asidoz

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları²

Bilinmiyor: Maküler ödem

Gastrointestinal hastalıkları³

Çok yaygın: Karın ağrısı, diyare, iştah kaybı, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Flatulans

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok seyrek: Eritem, pruritus, ürtiker

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit⁴

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, kemik kırığı⁵

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, hipoastezi (duyu azalması), tat alma bozukluğu

Yaygın olmayan: İnsomnia (uykusuzluk)

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektile fonksiyon bozukluğu

Benign, malign veya türü belirtilmemiş neoplasmlar (kistler ve polipler dahil):

Yaygın olmayan: Mesane kanseri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ödem⁶

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı⁷

Bilinmiyor: Alanin aminotransferaz artışı⁸, karaciğer fonksiyon test anormalliği⁴

Pioglitazon

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Sinüzit

Benign, malign veya türü belirtilmemiş neoplasmlar (kistler ve polipler dahil):

Yaygın olmayan: Mesane kanseri

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipoestezi,

Yaygın olmayan: İnsomnia

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları²

Bilinmiyor: Maküler ödem

Kas-iskelet bozukluklar, 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 hastalıkları

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 megaloblastik 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 8100 pioglitazonla ve 7400 karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen grupların kullanıldığı randomize, karşılaştırılmalı, çift kor 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 görüldenden 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.

⁹ Pazarlama sonrası dönemde pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonu raporları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar anaflaksi, anjiyödem ve ürtikerdir.

Süphemeli 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 (TUFAM)'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

GLİFİX PLUS SR ile ilgili doz aşımına dair 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları.

ATC kodu: A10BD05

GLİFİX PLUS SR, 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 artırır.

Pioglitazon ve metformin kombinasyonu ile ilgili klinik çalışmalar

Pioglitazon 15 mg/metformin 850 mg BID sabit doz tableti (n=201), tip 2 diyabetes mellituslu ortalama bazal HbA1c seviyesi %9,5 olan hastalarda, randomize çift kör paralel grup çalışmasında, pioglitazon 15 mg BID (n=189) ve metformin BID'e (n=210) göre değerlendirilmiştir. Önceki oral antidiyabetik tedavi bazal ölçümlerin 12 hafta öncesinde kesilmişti.

24 haftalık tedavi sonrası primer sonlanım soktası olarak bazal HbA1c değişimi kombinasyon grubunda - %1.83 iken pioglitazon grubunda - %0.96 (p< 0.0001) metformin grubunda - %0.99 (p< 0.0001) olmuştur.

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 (45mg monoterapiye karşılık plasebo) etkinliği çalışılmıştır. Pioglitazon belirgin kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur. Ekstra abdominal yağ kütlesinde 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, metformini gliklazid ile karşılaştırıldığında, pioglitazon total plazma trigliseridlerinde ve serbest yağ asitlerinde düşüş ve HDL-kolesterol seviyelerinde artış gözlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, pioglitazonun LDL-kolesterol seviyesini istatistiksel olarak anlamlı artışta neden olmadığı, metformin ve gliklazidin azalttığı gözlenmiştir. Yirmi haftalık bir çalışmada, pioglitazon açlık trigliseridlerini azaltması yanı sıra, hem emilmiş hem de hepatik olarak sentezlenen trigliserid üzerinde etki ederek postprandiyal hipertrigliseridi azaltmıştır. Bu etkiler pioglitazonun glisemik etkisinden bağımsızdır ve glibenklamidden istatistikî olarak anlamlı derecede farklıdır.

Bir kardiyovasküler sonuç çalışması olan PROactive'de tip 2 diabetes mellitus ve önceden mevcut major kardiyovasküler hastalığı bulunan 5238 hasta, 3,5 yıla kadar uzanan bir süreyle mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedaviye ek olarak pioglitazon ya da plasebo almak üzere randomize edildi. Hastaların yaklaşık 1/3'ü insülini metformin ile ya da bir sulfonilüre ile birlikte alıyordu. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 62 ve ortalama diyabet süresi 9,5 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 gerekiyordu. Hastaların yaklaşık yarısı daha önce miyokard infarktüsü geçirmişti ve yaklaşık % 20'si bir inme yaşamıştı. Hastaların hemen hemen tümü (% 95) kardiyovasküler ilaçlar (beta blokörler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, nitratlar, diüretikler, aspirin, statinler, fibratlar) alıyordu.

Çalışma, tüm nedenlere bağlı mortalite, fatal olmayan miyokard infarktüsü, inme, akut koroner sendrom, major bacak amputasyonu, koroner revaskularizasyon ve bacak 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 diyetle 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 diyetle 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, ($p= 0,01$).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sağlıklı gönüllülerde yapılan biyoeşdeğerlilik çalışmaları GLİFIX PLUS SR'ın biyoeşdeğerliğinin ayrı ayrı uygulanan pioglitazon ve metformin tabletlerin biyoeşdeğerliğine eşit olduğunu göstermiştir.

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

GLİFİX PLUS SR'ın C_{maks} değerine ortalama 10 saatte (t_{maks}) ulaştığı görülmüştür.

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

Pioglitazon

Emilim:

Pioglitazon, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve değişime uğramamış pioglitazonun doruk plazma 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 bileşiğin ya da metabolitlerinin birikimine yol açmamaktadır. Emilim besin alımından etkilenmez. Mutlak biyoyararlanım %80'den fazladır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Pioglitazon alifatik metilen gruplarının hidrosilasyonu 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 M-III etkinliğe 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.).

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Metformin

Emilim

Metformin absorpsiyonu, uzatılmış salımlı tabletin bir oral dozundan sonra, hemen salımlı tablete oranla 7 saatte t_{maks} ile önemli ölçüde gecikir (hemen salımlı tablet için t_{maks} 2.5 saattir).

Kararlı durumda, hemen salımlı formülasyona benzer şekilde, C_{maks} ve EAA uygulanan doza orantısız olarak arttırılmaz. 2000 mg metformin uzatılmış salım tabletlerin tek oral uygulamasından sonra EAA değeri, günde iki kez 1000 mg metformin hemen salımlı tabletlerin uygulanmasından sonra görülen değerle benzerdir.

Metformin uzatılmış salım tabletler için denekler arasındaki C_{maks} ve EAA farklılığı metformin hemen salımlı tabletler ile gözlenenle benzerdir.

Uzatılmış salımlı tablet açlık koşullarında uygulandığında, EAA % 30 oranında azalır (C_{maks} ve t_{maks} etkilenmez).

Uzatılmış salımlı formülasyondan ortalama metformin absorpsiyonu yemek bileşimi ile değişmez. Yiyecekler metforminin emilimini biraz azaltır ve geciktirir.

Uzatılmış salımlı tabletler olarak 2000 mg metformin dozuna kadar tekrarlanan uygulamadan sonra birikim gözlenmez.

1500 mg'lık metformin uzatılmış salımlı tablet oral uygulamasının ardından, 4-12 saat aralığında ortalama 5. saatte 1193 ng/mL değerinde bir ortalama doruk plazma konsantrasyonu elde edilir.

Dağılım

Plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir. Zamana bağlı olarak eritrositler içine girer. Kan doruk değeri plazma doruk değerinden daha düşüktür ve yaklaşık olarak aynı sürededir. Kırmızı kan hücreleri olasılıkla dağılımın ikincil kompartmanını oluşturur. Ortalama Vd değeri 63-276 L aralığındadır.

Biyotransformasyon

Metformin değişmemiş olarak idrardan atılır. İnsanda metabolit görülmemiştir.

Eliminasyon

Metforminin böbrek atılımı >400 mL/dakikadır; bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler salgılama ile elimine edildiğini gösterir. Bir oral dozun ardından, görünen terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6.5 saattir.

Böbrek fonksiyonu bozulduğu zaman, böbrek atılımı kreatine benzer oranda azalır ve dolayısıyla eliminasyon yarı ömrü uzar, bu da plazmada metformin düzeylerinin artmasına neden olur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Yaşlılarda:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

GLİFİX PLUS SR ile herhangi bir hayvan çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler pioglitazon veya metforminle ayrı ayrı çalışmalardan elde edilen verilerdir.

Pioglitazon

Toksikoloji çalışmalarında, farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda tekrarlanan doz uygulamalarından sonra hemodilüsyon, anemi ve geri dönüşümlü eksantrik kardiyak hipertrofi ile birlikte plazma hacminde artış görülmüştür. Ayrıca, yağ birikimi artışı ve infiltrasyon gözlenmiştir. Bu bulgular tüm türlerde klinik uygulamanın ≤ 4 katı plazma konsantrasyonlarında gözlenmiştir. Pioglitazon ile yapılan hayvan çalışmalarında fetal büyüme geriliği görülmüştür. Bu, pioglitazonun gebelikteki maternal 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 epiteline 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 polipozis (FAP), diğer iki tiazolidindion tedavisi ile kolonda tümör artışı saptanmıştır. Bu bulgunun ilaçla ilişkisi bilinmemektedir.

Metformin

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon

Prejelatinize mısır nişastası

Povidon

Magnezyum stearat

Hidroksipropil metil selüloz

Karmeloz sodyum

Ethocel

Macrogol (Polietilen glikol)

Sodyum lauril sülfat

Kaplama maddesi (kısmen hidrolize polivinil alkol, macrogol (polietilen glikol), talk, titanyum dioksit, kinolin sarısı alüminyum lake, FD&C Sarı no:6, sarı demir oksit, FD&C mavi no:2)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 30 ve 90 tabletlik Al/Al blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184

34440 Beyoğlu-İSTANBUL

Tel: +90 (212) 365 15 00

Faks: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

2014/876

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.12.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ